

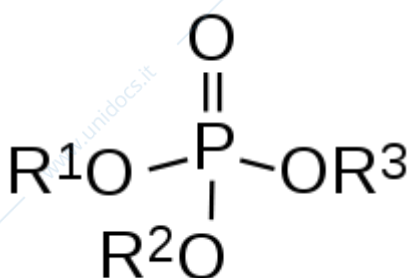
# TOSSICOLOGIA

## PESTICIDI

Nella famiglia dei pesticidi rientrano numerosi composti, raccolti in quattro grandi classi a seconda dell'effetto desiderato:

- *Insetticidi*: organofosfati, carbammati, organoclorurati, piretroidi;
- *Erbicidi*: paraquat, atrazina, glifosato;
- *Fungicidi*: ditiocarbammati, captan, folpet;
- *Rodenticidi*: fluoroacetato di sodio, warfarin.

### Organofosfati



Struttura generale di organofosfato

Gli organofosfati sono insetticidi sviluppati in Germania negli anni '30 dai quali poi sono derivati gas nervini (il *sarin* è il precursore della classe degli organofosfati e degli agenti nervini), utilizzati come arma di distruzione di massa: prendono il loro nome dall'azione prevalente -ma non esclusiva- sul SNC e SNP oltre che al sistema motorio.

Sono composti inodore, incolore ed insapore e a temperatura ambiente si presentano come liquidi estremamente volatili: a

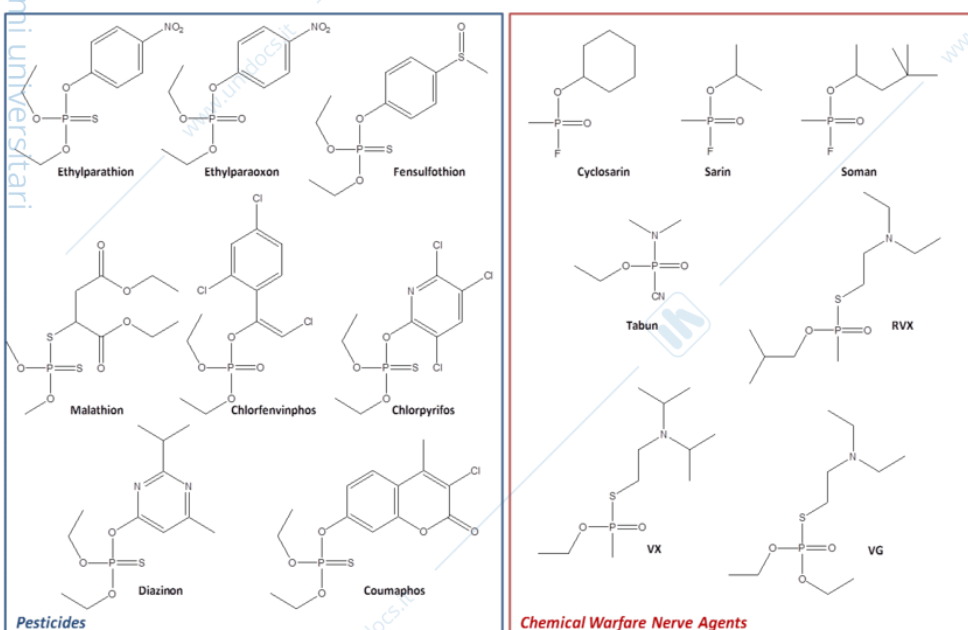
contatto con l'aria la concentrazione fase/vapore è sufficiente per provocare un'intossicazione letale.

Sono sostanze estremamente tossiche per l'inalazione ma sono anche molto lipofile, con la possibilità di assorbimento per via cutanea e raggiungimento di una concentrazione plasmatica sufficiente per produrre un avvelenamento acuto; sono più pesanti dell'aria e hanno una persistenza ambientale piuttosto elevata.

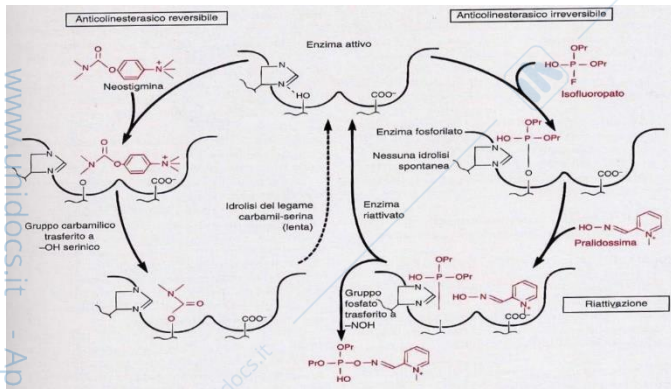
I gas nervini sono stati sviluppati negli anni '30 in Germania e in seguito in USA, URSS e altri paesi.

Nonostante il *sarin* sia stato bandito dalla *Convenzione di Parigi sulle Armi Chimiche* il suo uso è

stato accertato nello sterminio dei curdi da parte dell'Iraq nel 1988 (più di 5.000 morti e 65.000 feriti), negli attentati terroristici alla metropolitana di Tokyo nel 1995 (13 decessi e 6.000 feriti), nel 2013 in Siria sotto il regime di Assad (oltre 1.400 morti). Dal *sarin* sono stati prodotti diversi *derivati ed analoghi* che presentano un profilo tossicologico più maneggevole ma preservando il meccanismo d'azione.



Il meccanismo d'azione tossico, alla base dell'efficacia di queste sostanze è l'*inibizione dell'acetilcolina esterasi*, enzima coinvolto nella degradazione dell'acetilcolina presente nel vallo sinaptico: gli organofosforici sono in grado di creare un *legame irreversibile* con il sito enzimatico, bloccandone di fatto l'attività.



Il sito enzimatico è costituito da una porzione ossidrilica ed una carbossilica: gli organofosfati sono in grado di creare un legame covalente con la porzione ossidrilica del sito attivo dell'enzima con un legame P-O. Il legame creato è talmente stabile che l'organismo non riesce a romperlo in tempi compatibili con la vita: di fatto, la fosforilazione del sito enzimatico determina il meccanismo molecolare che provoca il blocco dell'attività enzimatica.

In caso di intossicazione da organofosfati, la *pralidossima* si presenta come un composto estremamente utile: contenendo un N quaternario e risultando carica positivamente, essa riesce ad interagire e "poggiarsi" con facilità nella tasca carbossilica del sito attivo e fornire un alternativo substrato ossidrilico a quello originario. L'organofosfato può legarsi quindi al nuovo sito attivo liberando di fatto la tasca ossidrilica dell'enzima, consentendo la ripresa dell'attività.

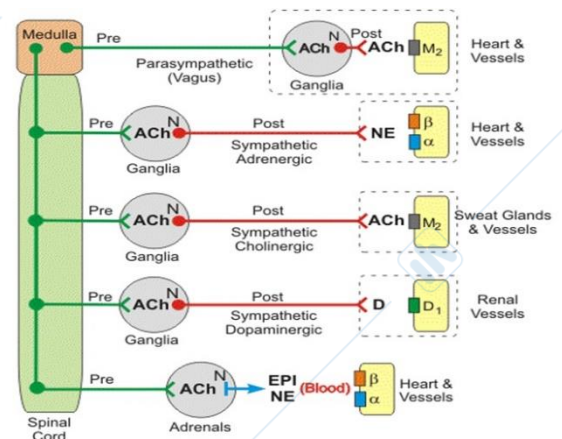
Non esiste altro modo di riattivare l'enzima in tempi relativamente rapidi poiché, col passare del tempo, il legame tra organofosfato ed enzima è sottoposto al *fenomeno dell'invecchiamento*, con un consolidamento tale per cui la rimozione risulterà impossibile.

L'utilizzo della pralidossima è associato ad atropina e benzodiazepine solo in caso di avvelenamento da organofosfati, in caso di avvelenamento da *carbammati* è utilizzata la sola atropina. Infatti, sebbene il target enzimatico risulti il medesimo, i carbammati effettuano con l'enzima un legame N-O che non porta ad invecchiamento e si risolve autonomamente per idrolisi.

Il quadro clinico dell'avvelenamento da organofosfati è assimilabile a quello di una *sindrome colinergica*, una sindrome caratterizzata dalla sovraesposizione all'acetilcolina.

Il quadro clinico è determinato principalmente dalla distribuzione dell'acetilcolina: è il trasmettitore del sistema presente a livello gangliare nei sistemi ortosimpatico e parasimpatico. Mentre nel sistema *parasimpatico* l'acetilcolina si ritrova a livello postgangliare, nel sistema ortosimpatico essa è presente come trasmettitore a livello gangliare e a livello dei vasi sanguigni, oltre che rivestire una grande importanza verso la muscolatura scheletrica.

I recettori responsabili dell'azione colinergica sono i *nicotinici* e i *muscarinici*: i primi si trovano a livello gangliare e sulla placca neuromotrice mentre i secondi principalmente a livello postgangliare.



CNS = central nervous system; Pre = preganglionic; Post = postganglionic; ACh = acetylcholine; N = nicotinic receptor; NE = norepinephrine; EPI = epinephrine; D = dopamine; M<sub>2</sub> = muscarinic receptor; β = β-adrenoceptor; α = α-adrenoceptor; D<sub>1</sub> = dopaminergic receptor

A livello temporale, in caso di avvelenamento da organofosforici, si manifesta dapprima una stimolazione muscarinica mentre successivamente ha il sopravvento la stimolazione nicotinica, con effetti distinti sul Sistema Nervoso Periferico e sul Sistema Nervoso Centrale:

- Effetti sul Sistema Nervoso Periferico

L'azione a livello del SNP mostra due sequenze temporali ben precise:

- *Effetto muscarinico precoce* per stimolazione delle terminazioni postgangliari del parasimpatico
  - a. *Apparato respiratorio*: caratterizza l'area di effetto principale e più importante, in quanto la maggior parte dei decessi è determinata da depressione respiratoria. I pazienti mostrano senso di *oppressione toracica, tosse, cianosi, aumento delle secrezioni mucose, edema polmonare*. L'azione sui recettori muscarinici, presenti sulle fibre muscolari lisce a livello bronchiale, porta ad una *broncoostruzione* con conseguente riduzione del lume delle vie respiratorie e *broncoostruzione* per sovrapproduzione di muco: all'associazione di broncoostruzione e broncoostruzione si aggiunge anche l'insorgenza di edema polmonare. A carico dell'apparato respiratorio seguiranno ulteriori fenomeni, definiti dalla stimolazione dei recettori nicotinici;
  - b. *Apparato gastroenterico*: l'aumento delle secrezioni porta all'insorgenza di *scialorrea, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali* oltre ad una *forte sudorazione*;
  - c. *Apparato cardiocircolatorio*: la stimolazione dei recettori muscarinici porta a *bradicardia* e, a livello periferico, *ipotensione* per produzione di NO (agente vasorilasciante);
  - d. *Miosi, cefalea, incontinenza urinaria, lacrimazione, sudorazione*.
- *Effetto nicotinic successivo* per azione sulle sinapsi dei muscoli volontari e terminazioni gangliari orto- e parasimpatiche.
  - a. *Apparato muscoloscheletrico*: la stimolazione dei recettori nicotinici porta ad *astenia, debolezza muscolare e tremori*. I tremori dovuti ad avvelenamento da organofosforici sono definiti *fascicolazioni muscolari*, continue ed asincrone contrazioni dei muscoli dovute all'azione dell'acetilcolina che non viene degradata. Le fascicolazioni muscolari dei muscoli intercostali per stimolazione nicotinica va ad aggravare un quadro respiratorio già di per sé compromesso, aggiungendosi alla difficoltà e all'ostruzione respiratoria. Il persistere dell'azione dell'acetilcolina, inoltre, porta il recettore a adottare un meccanismo compensatorio: il recettore va incontro ad un *periodo refrattario*, dapprima *relativo* (la fibra risponde solo a stimoli maggiori) e poi *assoluto* (la fibra non risponde più ad alcuno stimolo) con persistenza dell'effetto;
  - b. *Apparato cardiocircolatorio*: l'azione dell'acetilcolina porta all'insorgere di *tachicardia e ipertensione* per un'importante azione a livello dell'ortosimpatico che ha prevalenza sull'effetto opposto esercitato dalla stimolazione parasimpatica;

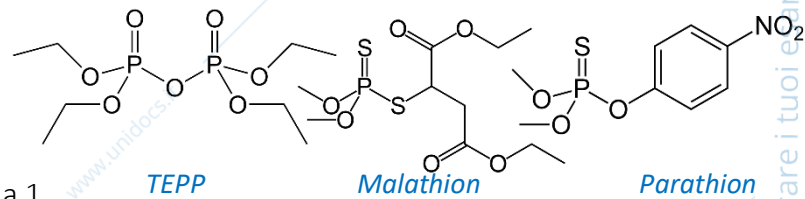
- Effetti sul Sistema Nervoso Centrale

L'azione sul Sistema Nervoso Centrale può portare a *irritabilità, ansia, insonnia, confusione mentale, difficoltà di concentrazione, convulsioni, depressione respiratoria*.

La *sindrome colinergica* non è esclusivamente associata all'esposizione ad organofosfati (sia essi intesi come pesticidi o come agente nervino per la guerra chimica) ma anche all'*intossicazione da funghi* o all'utilizzo di *farmaci per la miastenia gravis*.

Da un punto di vista farmacologico occorre valutare anche la  $DL_{50}$ , che mostra parametri nettamente differenti a seconda della struttura del composto: prendendo in esame composti come il *TEPP* (tetraetilpirofosfato), il *parathion* ed il *malathion* si osservano  $DL_{50}$  completamente diverse a seconda del composto e del tipo di esposizione (orale o cutanea), con valori che tanto più sono prossimi a 1 tanto più sono tossici.

Composto	$DL_{50}$ orale (mg/kg)	$DL_{50}$ cutanea (mg/kg)
TEPP	1.1	2.4
Parathion	13	21
Malathion	1375	<4500



Sebbene la struttura del parathion e del malathion siano abbastanza simili, i profili farmacologici confermano che il parathion è effettivamente più tossico del malathion: questa *selettività* sugli insetti è dovuta principalmente al processo tossicologico della classe degli organofosfati, ovvero la *bioattivazione* e la *degradazione enzimatica*.

1. *Bioattivazione*: gli organofosforici sono debolmente reattivi ma, attraverso un processo di *desolfurazione ossidativa*, il legame P=S è convertito in un legame P=O andando a costituire un composto estremamente reattivo. Mentre negli insetti questo processo di trasformazione è molto rapido, nei mammiferi è invece molto lento;
2. *Degradazione enzimatica*: l'idrolisi è il meccanismo con cui l'organofosfato è inattivato. Rispetto al processo di bioattivazione, la velocità di reazione è invertita: per un diverso assetto enzimatico, i mammiferi riescono a inattivare più velocemente gli organofosfati degli insetti.

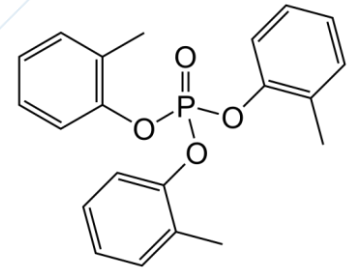
Negli insetti si realizza quindi una bioattivazione rapida ed una degradazione lenta che concorrono al bioaccumulo del tossico nell'organismo dell'insetto.

La quantità di tossico porta ad una progressiva inibizione dell'enzima con sintomatologie e prognosi che differiscono a seconda della percentuale di enzimi inibiti.

Inibizione AchE (%)	Tossicità	Segni clinici	Prognosi
50-60	Lieve	Astenia, cefalea, nausea, salivazione, lacrimazione, miosi	Convalescenza 1-2 giorni
60-90	Moderata	Astenia marcata, deficit visivi, scialorrea, sudorazione, vomito, diarrea, bradicardia, ipertonia, tremori periferici, convulsioni, cianosi	Convalescenza 1-2 settimane
90-100	Grave	Fascicolazioni, convulsioni, cianosi intensa, edema polmonare, coma	Morte

Brevemente, il quadro clinico del soggetto affetto da avvelenamento da organofosforici dipende essenzialmente da tre fattori: la quantità di tossico nell'organismo, la tossicità della sostanza, la rapidità di intervento.

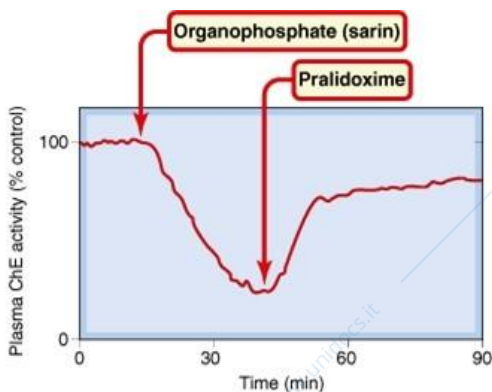
Gli organofosforici possono condurre anche ad un quadro di *neuropatia periferica ritardata* nota con il termine di *jake walk* che si manifesta con una deambulazione caratteristica del paziente avvelenato. Il termine deriva dal consumo, durante l'epoca del proibizionismo, di un liquore a base di etanolo e ginger (Jamaica Ginger, detto "Jake"), opportunamente sofisticato per essere commercializzato come tonico: la sofisticazione però produsse un organofosfato tossico che portò all'avvelenamento di 16000 persone. Il quadro clinico è caratterizzato dalla perdita di funzionalità degli arti per degenerazione dei nervi periferici, parestesie degli arti, astenia, atassia, dolori crampiformi ai polpacci, deficit motorio dei segmenti distali (dita dei piedi) con evoluzione centripeta e paralisi. Questa neuropatia è dovuta all'azione di sostanze come *TOCP* (triotocresilfosfato), *clorpirifos etile*, *coumafos*, *diclorvos*, *leptofose*, *metamidifos*, *triclorfon* capaci di inibire non l'acetilcolinesterasi, bensì le *esterasi neurotossiche aspecifiche*.



Triortocresilfosfato (TOCP)

In caso di avvelenamento, il percorso terapeutico da intraprendere è variegato:

- *Decontaminazione*: rimozione degli effetti personali, degli abiti, irrigazione delle mucose e di un lavaggio abbondante e accurato atto a rimuovere eventuale tossico dalla cute e prevenire un'ulteriore prosecuzione dell'avvelenamento;
- *Rianimazione cardiopolmonare*: utile in caso di arresto cardio-respiratorio;
- *Decontaminazione gastrica*: occorre rimuovere il tossico presente a livello gastrointestinale in caso di contatto per ingestione. Si procede con lavanda gastrica e intestinale, somministrazione di sospensioni di carbone attivo, catarsi salina;
- *Terapia farmacologica*: somministrazione di 2 mg endovena o intramuscolo di *atropina solfato* ogni 5'-10' fino a comparsa di cute secca e tachicardia, necessariamente entro 30' dall'esposizione e per 2-4 giorni fino al termine della broncorrea. Entro 2 ore dall'esposizione occorre somministrare anche 1000-2000 mg di *pralidossima* endovena in bolo e una dose di mantenimento di 500 mg all'ora per un trattamento di 3-7 giorni. Sono inoltre disponibili autoiniettori predosati per un utilizzo in ambito militare.



Dato che non è possibile valutare l'efficacia della pralidossima sull'AchE poiché sono distribuiti a livello del sistema nervoso, la sua efficacia è valutata in relazione all'attività sulla *pseudocolinesterasi plasmatica*, reperibile tramite prelievo venoso.

Si evince che, benché la somministrazione di pralidossima non riporti l'attività dell'enzima ai livelli iniziali, lo conduce a livelli tali da garantire comunque la sopravvivenza del paziente.

## Carbammati

L'insetticida più rappresentativo del gruppo dei carbammati è il *Sevin*, nome commerciale del *carbaril*.

I carbammati condividono con gli organofosforici il meccanismo d'azione, salvo non dare origine a un legame irreversibile con il sito enzimatico, risultando quindi *inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi*.

Il legame azoto-ossigeno è meno stabile del corrispettivo legame degli organofosforici, con conseguente minore tossicità.

Il capostipite della famiglia di questo tipo di insetticidi è il carbaril: questa classe di composti genera danno sia a livello epatico che renale.

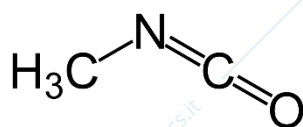
A livello epatico il danno è caratterizzato dalla riduzione dei processi ossidativi microsomiali, degli enzimi respiratori e della glicolisi, con modesto aumento delle transaminasi, fosfatasi alcalina e arginasi.

A livello renale si osserva una riduzione del rapporto amminoacidi/creatinina nelle urine a causa di un ridotto assorbimento tubulare.

Questi segnali, oltre alla sindrome colinergica descritta dagli organofosforici, determinano una intossicazione da carbammati.

L'atropina è l'antidoto elitaro: in questo caso non c'è necessità della somministrazione di pralidossima poiché il legame con l'enzima è reversibile e verrà idrolizzato automaticamente.

Un famoso caso di avvelenamento di carbammati avvenne nella cittadina indiana di Bhopal nel 1984 dove in una ex-azienda produttrice di pesticidi, il lavaggio errato di una cisterna contenente MIC (isocianato di metile, intermedio per la produzione di carbaril) portò all'esplosione dell'impianto con rilascio di fosgene, MIC, cianuro e monoetilammina: il vento, portando la nube in città, ha fatto il resto. Si contarono 30.000 decessi, 19.000 feriti e 170.000 persone evacuate.



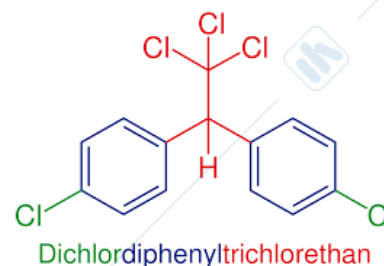
Isocianato di metile (MIC)

Per effettuare il monitoraggio biologico in caso di avvelenamento da carbammati, occorre che il prelievo ematico venga eseguito il prima possibile, dato che il legame con l'enzima resiste solo brevemente al meccanismo di idrolisi.

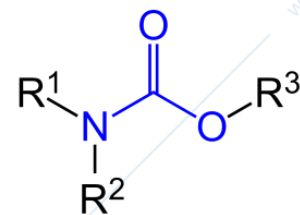
## Organoclorurati

Il DDT (*1,1-bis-(4-clorofenil)-2,2,2-tricloroetano*) è il rappresentante principale di questa classe di pesticidi. È famoso poiché è stato il primo pesticida, sintetizzato da Othmar Zeidler nel 1874 e riscoperto come insetticida da Paul Hermann Müller nel 1948, opera che gli fruttò il Nobel.

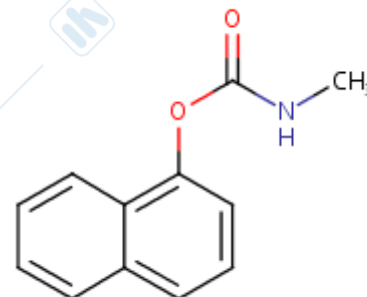
È stato ampiamente utilizzato nella Seconda Guerra Mondiale per eradicare tifo e malaria, oggi ne viene incoraggiato ancora l'uso nei paesi in via di sviluppo per debellare le stesse patologie grazie alla sua economicità e facilità di sintesi.



Dichlordiphenyltrichlorethan

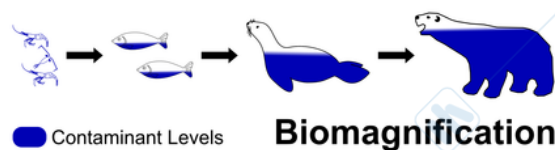
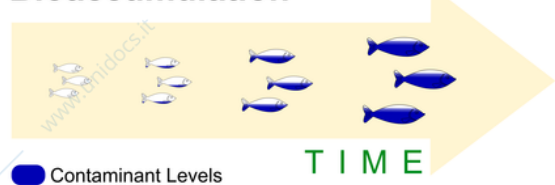


Struttura generica di carbammato



Sevin o carbaril

## Bioaccumulation



Tuttavia, il suo sviluppo ha trovato una battuta d'arresto a causa della sua *persistenza ambientale*: le molecole della classe degli organoclorurati sono alogenurate e non sono facilmente *detossificabili* (con conseguente epatotossicità) e sono *lipofile* (accumulo nel tessuto adiposo dei viventi).

Il fenomeno di *bioaccumulazione* descrive l'accumulo di quantitativi crescenti di date sostanze nell'organismo dei viventi in un determinato ecosistema; la *biomagnificazione* è invece il fenomeno in cui i predatori presentano concentrazioni crescenti rispetto alle prede, dato che se ne cibano.

Il DDT presenta un'alta stabilità e lipofilità che sfocia in un'alta persistenza ambientale con un assorbimento che può essere sia cutaneo (limitato) che orale con una  $DL_{50}$  orale di 10-20 mg/kg e non fatale fino a 285 mg/kg. Si distribuisce prevalentemente nel tessuto adiposo (dove si accumula e da dove viene poi rilasciato nell'organismo) e nel fegato, dove porta a necrosi e induzione di CYP450, principale responsabile del metabolismo di fase I dei farmaci: nei soggetti intossicati si realizza con il tempo un metabolismo iperreattivo che influenza il profilo farmacocinetico. Il DDT risulta anche cancerogeno nei topi a causa del metabolita attivo, il DTE.

L'efficacia del DDT risiede nel fatto di riuscire a produrre una chiusura ritardata dei canali del sodio causando *ipereccitabilità neuronale*: si manifestano tremori e convulsioni, trattabili con benzodiazepine o altri anticonvulsivanti.

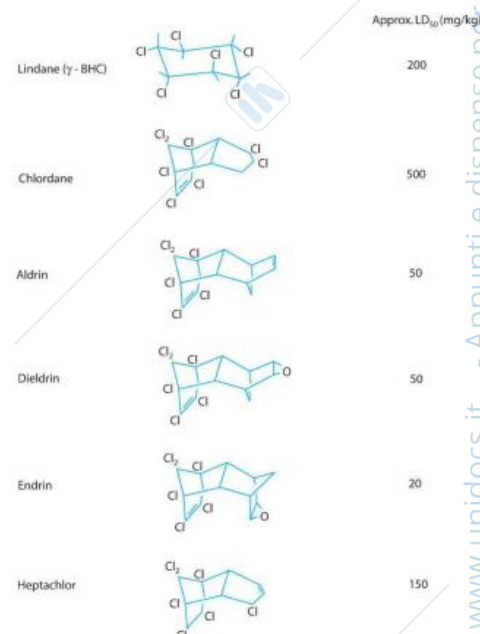
Gli organoclorurati sono raccolti in due classi chimiche, gli *esocianoclorurati* (e.g. il *lindano*, utilizzato nello shampoo contro i pidocchi) e i *ciclodieni* come *clordano*, *aldrin*, ecc... Sebbene permanga un profilo tossicologico migliore rispetto al DDT, con  $DL_{50}$  decisamente più alte, producono comunque i medesimi effetti nefasti come epatotossicità, necrosi e bioaccumulo. Il meccanismo di azione è leggermente dissimile da quello del DDT: invece di chiudere un canale del sodio, aprono un canale del cloro, generando i medesimi effetti di ipereccitabilità neuronale e lo stesso trattamento farmacologico con benzodiazepine o anticonvulsivanti.

### Piretroidi

I piretroidi sono composti derivati dal piretro, sostanza contenuta nei fiori di crisantemo: sebbene siano considerate sostanze di origine naturale, esse sono principalmente di origine sintetica.

Costituiscono una classe di insetticidi estremamente efficace nei confronti degli insetti, i quali oppongono scarsa resistenza; mostrano scarsa tossicità nei confronti dei mammiferi e presentano scarsa persistenza ambientale.

Sono insetticidi molto utilizzati in ambito domestico, agricolo e medico e sono suddivisi in due categorie a seconda del meccanismo d'azione presente:



- *Piretroidi di tipo I*: quadro clinico definito *sindrome T*;
- *Piretroidi di tipo II*: ascrivibili dal punto di vista del quadro clinico offerto ad una *sindrome CS*.

Sindrome	Segni e sintomi	Composti
<b>Tipo I (sindrome T)</b>	Aggressività, aumentata sensibilità a stimoli esterni, tremore diffuso, prostrazione	Alletrina Bioalletrina Resmetrina Fenetrina
<b>Tipo II (sindrome CS)</b>	Tendenza a rintanarsi, salivazione profusa, tremore a scosse, coreoatetosi, convulsioni cloniche	Deltametrina Fenvalerato Cipermetrina Cialotrina

Fermo restando un diverso meccanismo d'azione, dal punto di vista finalistico si ha un'azione comune.

I piretroidi di tipo I agiscono come il DDT, ritardando la chiusura di un canale del calcio generando ipereccitabilità neuronale, quelli di tipo II agiscono sul canale GABAergico e sul meccanismo inibitorio.

È plausibile anche un assorbimento di tipo cutaneo a patto di una prolungata esposizione; il metabolismo avviene ad opera di una carbossilesterasi o per un meccanismo ossidativo mediato da CYP450. Il contatto con questi insetticidi può portare a lesioni cutanee superficiali, parestesie e bruciori; l'intossicazione è trattabile per somministrazione di vitamina E.

### Composti biperidinici

Tra i composti biperidinici, i principali rappresentanti sono il *paraquat* (N,N'-dimetil-4,4'-biperidinio dicloruro) e il *diquat* (6,7-Diidrodipiridin[1,2-a:2',1'-c]pirazin dibromuro), entrambe molecole molto attive per la loro azione erbicida.

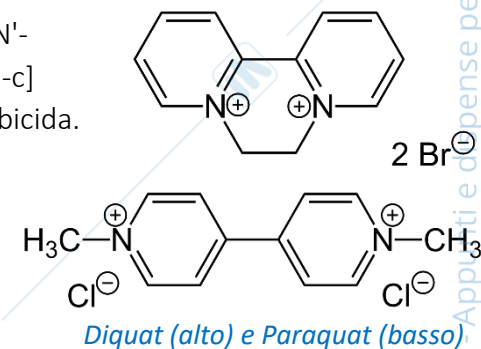
Mentre queste sostanze sono state bandite in numerosi paesi, dal punto di vista tossicologico, il *paraquat* rappresenta una molecola da manuale.

Spesso queste due sostanze sono utilizzate a scopo suicida o omicida, dato che una quantità sufficiente di tossico può condurre alla morte. Per considerare la tossicità di una determinata sostanza occorre valutare diversi aspetti, tra cui il meccanismo d'azione tossico, il tipo di intossicazione (locale o sistemica) oltre ad una analisi della reversibilità o meno degli effetti.

Un caso clinico interessante è quello di una ragazza che si presenta in PS con sintomi ascrivibili a quelli da un'intossicazione da *paraquat* (disorientamento, nausea, salivazione profusa, colorazione gialla dell'iride e compromissione della funzionalità epatica), accompagnata dal padre che reca una bottiglia di erbicida di colore marrone (il *paraquat* è incolore ma si aggiunge un colorante).

All'esame obiettivo si osservano lesioni profonde del tratto superiore dell'apparato digerente e scarsa capacità di deglutizione: sono aspetti collegati ad una *intossicazione locale* dato che il *paraquat* agisce producendo un'ustione chimica sui tessuti di primo contatto.

In seguito al termine della fase critica e alle dimissioni dall'ospedale, la ragazza ricomincia a mangiare, deglutire e respirare meglio facendo supporre che la lesione non avesse recato danni sistemici. Dopo alcuni giorni, invece, è stata nuovamente ricoverata per una grave insufficienza respiratoria con polmoni di tipo fibrotico: i polmoni erano ridotti a sacche non funzionali di tessuto cicatriziali. In seguito, la paziente è deceduta per complicanze respiratorie.



Il motivo chimico-tossicologico che spiega l'andamento dell'avvelenamento risiede nella struttura della molecola: mentre il paraquat presenta due cariche nette positive, il diquat riesce a "mascherare" la presenza dell'ammonio quaternario chiudendosi su sé stessa.

Il paraquat risultando così polarizzato non riesce a passare la BEE e dare effetti tossici a livello del SNC, di contro il diquat riesce a penetrare la BEE e dare effetti tossici a livello del SNC.

La distribuzione di carica non influisce solo a livello del SNC ma anche a livello polmonare, risultando elettivo nei confronti del paraquat rispetto al diquat: a livello polmonare sono particolarmente espressi dei trasportatori cationici in grado di trasportare il paraquat all'interno del polmone.

Il paraquat risulta un ottimo diserbante grazie allo scarso impatto ambientale e alla scarsa resistenza nelle piante infestanti. Da un punto di vista tossicologico, il paraquat può essere assorbito a livello cutaneo e orale (le vie più pericolose) oppure per inalazione (la via meno pericolosa perché riesce a raggiungere difficilmente il bersaglio e l'apparato muco-ciliare è sufficiente ad eliminare le piccole goccioline di contaminante).

Se assunto per via orale provoca una lesione sui tessuti esposti (tratto digerente superiore, esofago e tessuto gastrico) mentre in caso di contatto cutaneo si manifestano chiazze rossastre ascrivibili ad una lesione chimica lieve o moderata. L'insufficienza respiratoria si manifesta a posteriori e spesso non è arrestabile la progressione della malattia: all'effetto locale segue un effetto sistemico ritardato.

Il meccanismo d'azione tossico consiste nell'attivazione di un *ciclo redox* con formazione di radicali liberi come superossidi e perossidi di idrogeno che generano una cascata redox con molteplici tipologie di danno cellulare. Questo fenomeno si chiama *effetto citotossico per perossidazione lipidica* dove le membrane cellulari sono pesantemente modificate e si ha morte cellulare per necrosi: si ha *necrosi alveolare* che conduce ad una azione infiammatoria e poi al danno tissutale.

L'organismo, nel tentativo di ripristinare il tessuto necrotico, produce fattori di crescita che tuttavia sostituiscono il tessuto necrotico con tessuto cicatriziale, completamente inattivo dal punto di vista funzionale: dato che serve un po' di tempo affinché i danni subiti vengano sostituiti con sufficiente tessuto cicatriziale da generare un danno, questo spiega l'effetto sistemico ritardato del paraquat.

Da un punto di vista clinico si hanno ustioni chimiche di modesta entità, irritazione, bruciore di gola con aree necrotiche emorragiche della mucosa e del cavo orale, esofago gastro-lesivo e danni polmonari che si possono manifestare da 2 giorni a 2 settimane dopo l'esposizione.

Al momento non esistono antidoti efficaci per l'esposizione cutanea al paraquat, mentre in caso di ingestione è possibile somministrare la *terra di Fuller*, un particolare tipo di argilla noto per adsorbire e disattivare il composto.

Per prevenire l'avvelenamento, questi erbicidi (normalmente incolori e inodori) sono addizionati di un colorante intenso, un'odorante sgradevole come l'acido valerico e un emetico, per evitare l'assorbimento.

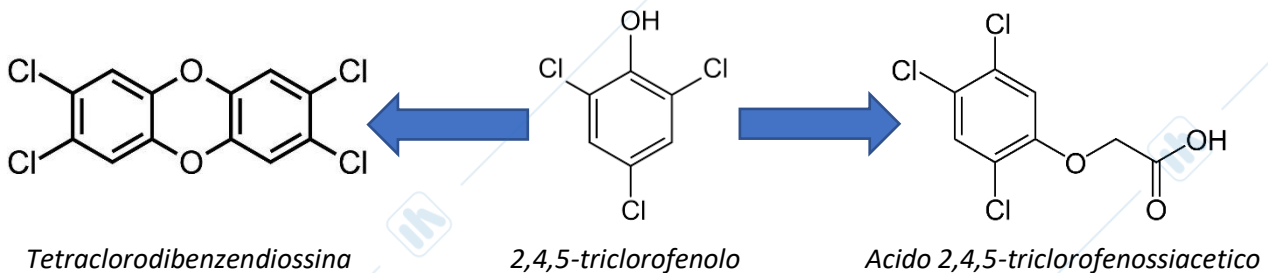
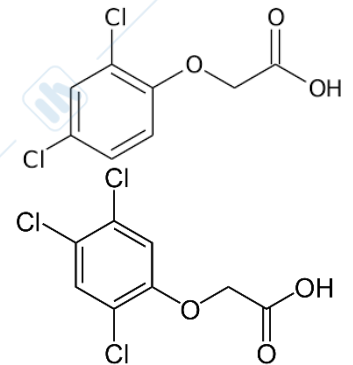
L'alternativa per garantire la sopravvivenza del paziente è eseguire un trapianto polmonare: deve essere trapiantato prima un polmone e successivamente l'altro: l'accumulo di tossico nel tessuto

muscolare danneggerebbe irrimediabilmente entrambi i polmoni se trapiantati contemporaneamente.

### Acidi clorofenossiacetici

Sono stati utilizzati in maniera estensiva ed intensiva durante la Guerra del Vietnam sotto lo pseudonimo di *Agente Orange*. Presentano una  $DL_{50}$  compresa tra 300 mg/kg e 1000 mg/kg: generalmente l'intossicazione acuta produce vomito, dolore gastrointestinale, ipotensione e un interessamento del SNC che può portare al coma. Tuttavia, è presente anche una tossicità cronica che conduce a carcinogenicità con tumori piuttosto aggressivi come *linfomi non-Hodgkin* e *sarcomi*.

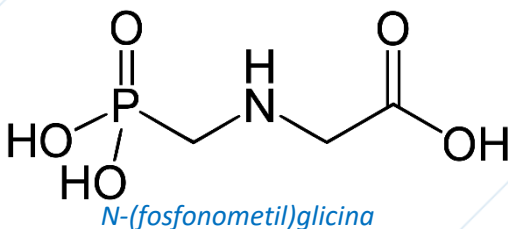
Il composto più usato di questa classe è l'*acido 2,4-diclorofenossiacetico (2,4-D)* mentre quello più tossico risulta essere l'*acido 2,4,5-triclorofenossiacetico (2,4,5-T)* poiché contiene *TCDD (tetraclorodibenzdiossina)*, un'impurezza che ha una  $DL_{50}$  di pochi milligrammi e che deriva dalla condensazione di due molecole di *2,4,5-triclorofenolo*, un precursore dell'acido.



La diossina può dare tossicità a vari livelli: è un distruttore endocrino e produrre danni a livello di fertilità, è estremamente cancerogena, ha una azione immunotossica che porta al rinforzo dell'azione cancerogena di tipo epigenetico.

Un importante incidente che ha coinvolto questo tipo di tossico è avvenuto a Seveso, in Italia: un'azienda con grandi quantità di precursore esplose rilasciando una nube tossica che ha portato ad uno dei più grandi disastri chimici della storia. Tristemente famosa è anche la *cloracne* prodotta nell'evento: lesioni cutanee verdastre per distribuzione di sostanze clorurate sulla pelle.

### Amminoacidi fosfonometilici

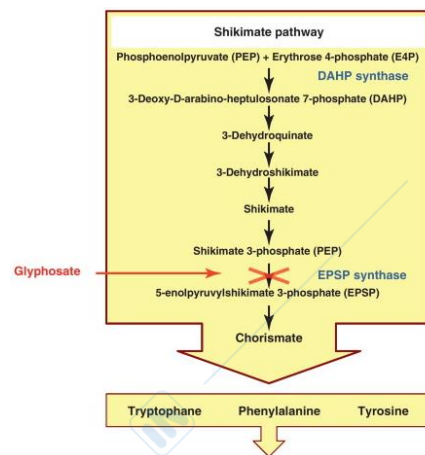


Il *glifosato* è uno degli erbicidi più diffusi ed utilizzati al mondo, ha una struttura amminoacidica e presenta un gruppo fosforico. Ha un effetto *non selettivo* inibendo selettivamente un enzima vegetale non presente nei mammiferi.

Per la sua scarsa selettività, esso è utilizzato in associazione con semi OGM di piante resistenti al glifosato: sono vegetali opportunamente modificati per inserimento di un gene che codifica per l'enzima di un batterio naturalmente resistente all'erbicida.

È possibile avere una *tossicità acuta* di tipo lieve con disturbi gastrointestinali oppure più grave con emorragie oltre ad una *tossicità ritardata* in quanto classificato come *cancerogeno di tipo 2A* (probabile cancerogeno).

Il meccanismo d'azione coinvolge una particolare via metabolica che porta alla formazione di un metabolita noto come *corismato*, precursore di amminoacidi fondamentali per lo sviluppo dei vegetali: il glifosato blocca in fase terminale questo processo metabolico impedendo la formazione del metabolita e quindi la crescita della pianta.



La *persistenza ambientale* di questo erbicida non è mai stata granché studiata perché sempre considerata una sostanza innocua tuttavia, il recente inserimento nell'elenco delle sostanze cancerogene da parte dell'IARC (International Agency for Research on Cancer) ha posto alcuni interrogativi sulla effettiva persistenza del prodotto.

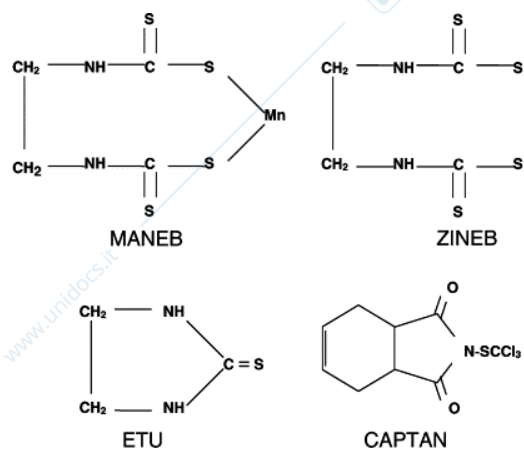
Si è osservato infatti che il prodotto può penetrare nel terreno e raggiungere le radici dove viene degradato al metabolita *AMPA*, la cui tossicità è ignota. Agendo su alcuni ceppi batterici può modificare la flora locale, creando e selezionando ceppi resistenti che portano il glifosato a penetrare nelle falde acquifere.

### Ditiocarbammati

I ditiocarbammati sono composti utilizzati con attività fungicida; contengono un atomo di zolfo e un metallo come zinco o manganese (*Maneb* e *Zineb*).

Presentano una bassa *tossicità acuta* e una forte *tossicità cronica*: sono distruttori endocrini che agiscono a livello tiroideo generando iperplasia o ipertrofia tiroidea, carcinomi e adenomi.

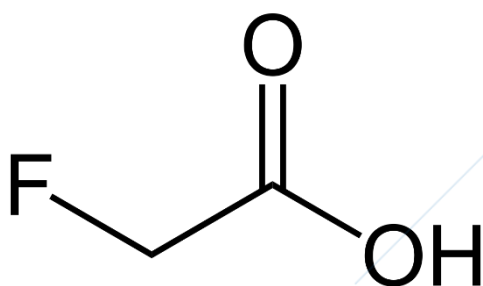
Questo effetto è dovuto alla loro trasformazione nel metabolita *etilentiourea* (*ETU*). Hanno inoltre un effetto analogo al *disulfiram*.



### Captan e folpet

Sono fungicidi che presentano un grosso assorbimento dermico, azione irritante a livello oculare e che presentano una mutagenicità dimostrata in vitro ma non in vivo.

Possono dar luogo a tumori duodenali in modelli murini ma non sono presenti evidenze di azione teratogena.



Acido fluoroacetico

### Acido fluoroacetico

È poco utilizzato come rodenticida perché, sebbene abbia una azione molto rapida, risulta oltremodo tossico.

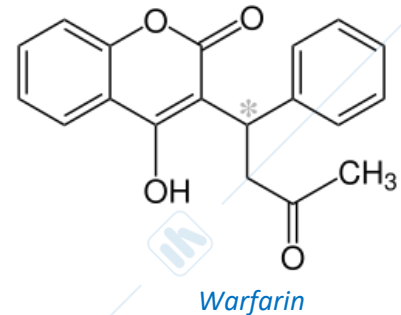
La sua tossicità si manifesta a livello del SNC con sintomi e segni quali agitazione, confusione e coma mentre a livello cardiovascolare si possono osservare tachicardia ventricolare, fibrillazione ed ipotensione.

## Warfarin

Questo composto è correntemente utilizzato sia come rodenticida che come farmaco per la gestione delle problematiche cardiovascolari inerenti alla coagulazione.

Warfarin è in grado di antagonizzare la *vitamina K* determinando un blocco della sintesi dei fattori della coagulazione.

L'effetto è visibile dopo 8-12 ore ed è tossico per ingestioni multiple.



## SOLVENTI

La classificazione più accreditata dei solventi è generalmente operata secondo le caratteristiche chimiche del composto.

Vengono elaborate quindi sei classi di composti che possono mostrare un interesse tossicologico:

- *Idrocarburi alifatici*: propano, esano;
- *Idrocarburi alogenati*: tetracloroetilene, cloruro di metilene, cloroformio, tetracloruro di carbonio, cloruro di vinile;
- *Idrocarburi aromatici*: benzene, toluene;
- *Alcoli*: metanolo, isopropanolo, etanolo;
- *Glicoli ed eteri glicolici*: glicole etilenico, glicole dietilenico, glicole propilenico;
- *Miscellanei*: disolfuro di carbonio, acrilammide, metilbutilchetone, asbesto, plastificanti.

Nella maggior parte dei casi, l'esposizione a queste sostanze è accidentale e di natura ambientale o professionale.

L'esposizione avviene principalmente per via inalatoria a causa della volatilità dei composti, sebbene la diffusione attraverso il terreno o la penetrazione nelle falde acquifere costituiscano un'ulteriore via di esposizione.

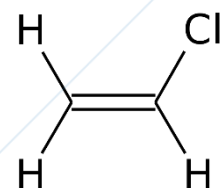
Anche questi composti constano di due distinte tipologie di tossicità:

- *Tossicità acuta*: cutanea, polmonare, neurologica, epatica, renale;
- *Tossicità cronica*: neurologica, polmonare, cancerogenesi.

## Idrocarburi alogenati

Nella struttura chimica presentano un atomo di alogeno che, a causa della sua natura chimica, porta ad aumentare il carico di lavoro del fegato per detossificare con conseguenze che dipendono dal meccanismo d'azione tossico proprio della molecola in oggetto.

Il *cloruro di vinile*, composto molto tossico utilizzato come monomero nella preparazione del PVC, ha un meccanismo d'azione tossico definito dal metabolismo ossidativo subito dalla molecola a livello epatico: si forma l'*ossido di cloro etilene*, altamente reattivo e convertibile in *cloro acetaldeide*, altamente tossica.



Cloruro di vinile

L'ossido di cloro etilene è un agente alchilante, sensibile a reazioni di SN che, tramite un *meccanismo di alchilazione* che riesce a formare legami stabili con il DNA: questo è un meccanismo di *cancerogenesi*.

L'ossido di cloro etilene è quindi una sostanza *genotossica* che può condurre mutazioni stabili nel DNA e ad uno switch patologico delle cellule normali a neoplastiche. Tuttavia, a differenza di altri idrocarburi alogenati, esso non conduce ad un *epatocarcinoma* come gli altri solventi, bensì ad uno specifico tumore, l'*angiosarcoma epatico*.

Questo tipo di tumore presenta una difficile gestione dal punto di vista terapeutico: è estremamente raro nella popolazione esposta ed il suo sviluppo in un lavoratore esposto quotidianamente alla sostanza porta senza esclusione ad un nesso causa-effetto.

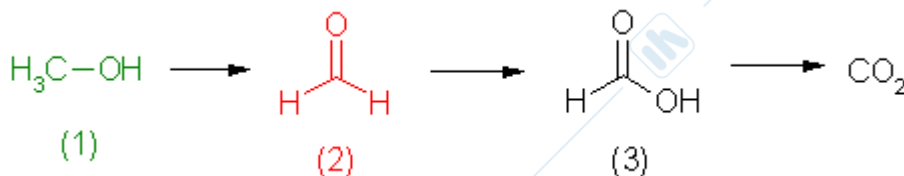
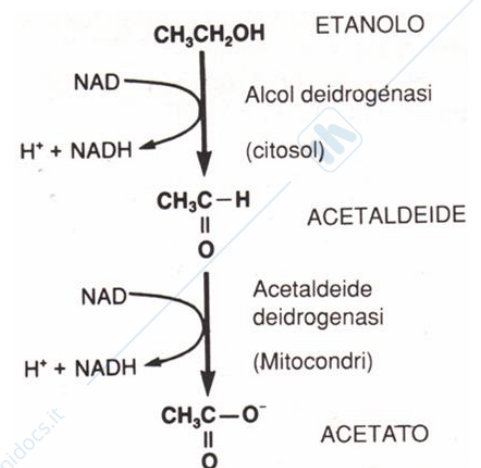
L'organismo offre meccanismi di difesa come il *glutathione*, in grado di fornire gruppi nucleofili come substrati alternativi al DNA, ma la problematica è di natura prettamente quantitativa con una probabilità crescente, rispetto alla continua esposizione, di sviluppare il cancro.

### Alcoli

Alcoli come *metanolo*, *etanolo* e *isopropanolo* hanno un meccanismo di azione tossico molto simile tra loro e che coinvolge enzimi epatici quali l'*alcol deidrogenasi* e l'*aldeide deidrogenasi*.

Mentre il primo enzima converte l'alcol nell'aldeide di riferimento, il secondo enzima lo trasforma nel rispettivo acido carbossilico (e.g. metanolo → formaldeide → acido formico, etanolo → acetaldeide → acido acetico): esiste anche un ulteriore processo enzimatico che converte gli acidi carbossilici prodotti ad anidride carbonica ed acqua, tuttavia è un processo molto lento.

Da un punto di vista cinetico, la velocità di reazione è molto importante, infatti nel caso del metanolo si hanno due reazioni molto rapide che portano alla formazione di acido formico ed una molto più lenta che lo trasforma in anidride carbonica e acqua. Tuttavia, la lenta reazione di decarbossilazione porta ad un accumulo di acido formico, un tossico che produce un danno retinico permanente, cecità, coma e morte.



Dato che tutti gli alcoli sono substrati per i medesimi enzimi, è abbastanza evidente che è possibile utilizzare l'etanolo come antidoto per contrastare un

avvelenamento da metanolo: avendo un comune metabolismo, è possibile orientare l'attività enzimatica a produrre acetaldeide ed acido acetico, decisamente meno tossici della formaldeide e dell'acido formico: ovviamente non è possibile agire in modo simile nel caso dell'avvelenamento da etanolo.

L'accumulo di acido acetico nel sangue porta ad *acidosi metabolica*, una condizione fisiologica in cui si ha una riduzione del pH ematico: è una condizione grave e di emergenza, che richiede immediato intervento medico con somministrazione di soluzioni di bicarbonato di sodio endovenoso.

Quanto all'intossicazione da etanolo, si distingue una *tossicità acuta* ed una *tossicità cronica*.

La *tossicità acuta* è legata all'assunzione di una grande quantità di alcol e questa intossicazione prevede una precisa correlazione dose-effetto tra la quantità di alcol ingerito e le condizioni cliniche del paziente: in Italia è stato stabilito un limite legale di massimo 0,5 g/L per la guida di autoveicoli, mentre altri paesi possono assumere limiti differenti.

Si passa da uno *stato subclinico* dove il soggetto ha ancora un contegno ed una stabilità emotiva a stati di alterazione via via più gravi all'aumentare della concentrazione ematica di etanolo: si può passare dall'*ataxia alcolica* (alterazione delle funzioni motorie) fino al coma e alla morte.

L'utilizzo di alcuni farmaci agenti sul SNC in concomitanza con l'assunzione di alcolici può portare a stati alterati della coscienza per un fenomeno di additivismo a carico del Sistema Nervoso: bassi livelli ematici, ben al di sotto dei limiti legali, possono comunque determinare un elevato rischio di compromissione della coordinazione motoria. L'intossicazione acuta può condurre alla morte sia per ragioni indirette (incidente stradale) che dirette, dato che l'alcol etilico agisce direttamente come deprimente del SNC.

La *tossicità cronica* è determinata dall'assunzione continuata nel tempo di quantità più moderate di alcol rispetto a quelle che determinano una intossicazione acuta: la somministrazione continuativa determina uno sbilanciamento dell'omeostasi dell'organismo a livello di diversi apparati.

Si passa da uno sviluppo di *cardiomiopatie* a carico dell'apparato circolatorio, aumento della *suscettibilità verso malattie infettive e forme di tubercolosi* nell'apparato respiratorio. L'alcol risulta inoltre un cancerogeno a livello gastrointestinale determinando *mioplasie esofagee* oltre a *gastriti, ulcere, carenza vitaminica, stati diarroici*.

Il quadro cronico più diffuso e grave è a carico del fegato dove si arriva alla *steatosi, epatite cronica e cirrosi*. La *steatosi epatica* è determinata da un accumulo di grassi nel fegato, è uno stato reversibile che può essere dovuto anche ad una alimentazione scorretta.

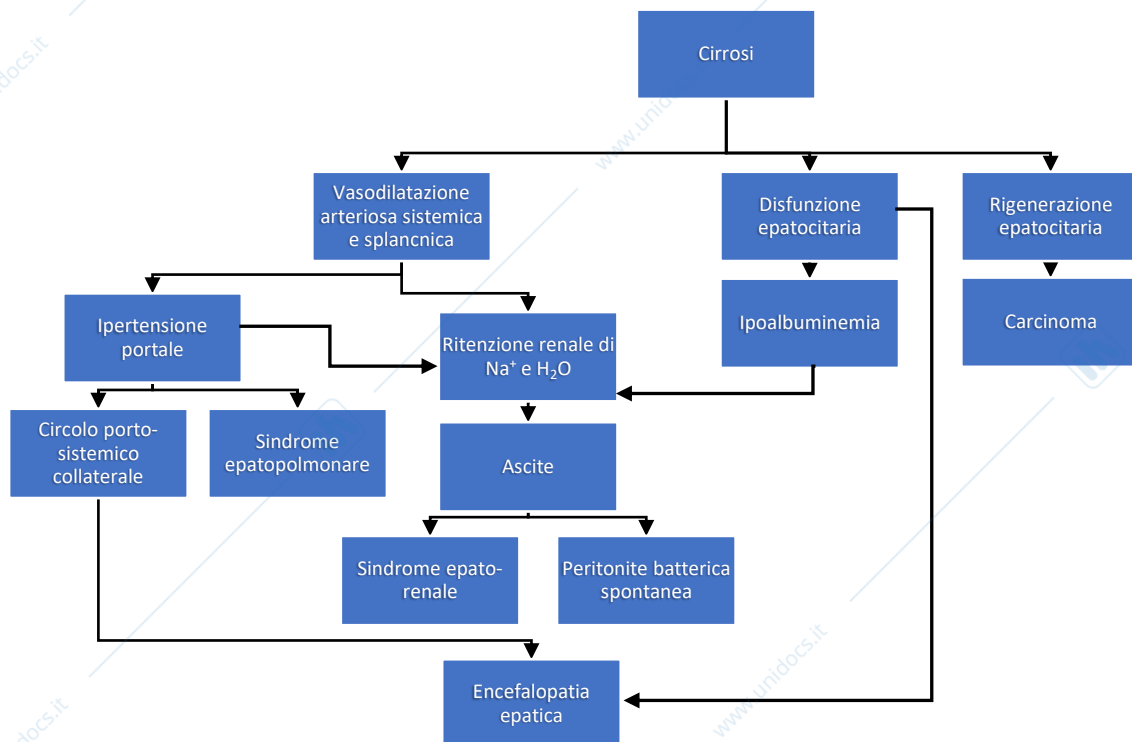
L'*epatite* presenta invece un quadro diverso, con uno stato infiammatorio del fegato causato da un meccanismo di *necrosi epatocitaria* che porta al rilascio di enzimi con azione litica sul tessuto circostante e producendo un conseguente stato infiammatorio.

In caso di ulteriore assunzione continua di alcolici, la necrosi epatocitaria getta le basi per lo sviluppo della *cirrosi epatica*, grave condizione clinica e irreversibile dove si ha una evidente perdita di massa epatica che viene sostituita non da tessuto funzionale, bensì da *tessuto fibrotico* non funzionale: questo tipo di meccanismo porta ad una *crescita cellulare incontrollata* che può condurre alla formazione di un *epatocarcinoma*.

Ulteriore aggravante di un quadro clinico così compromesso, deriva dalla problematica indotta dallo sviluppo di un epatocarcinoma su un fegato cirrotico rispetto alla formazione di un epatocarcinoma sviluppatosi su un tessuto normale: le possibilità di intervento terapeutico cambiano drasticamente. Alla già complessa situazione si aggiungono *osteopatie, diminuzione piastrinica, anemia e anemia*

emolitica oltre a diminuzione dell'attività dell'apparato genitourinario e alterazione urinaria: la cirrosi epatica è una condizione di urgenza ed emergenza medica.

Si ha infatti una *vasodilatazione arteriosa con ipertensione portale*, legate anche all'alterazione caotica della struttura generale del fegato che incide anche sull'organizzazione vascolare: si ottiene una gestione emodinamica estremamente difficile. L'organismo può reagire soltanto in un modo, creando *bypass porto-sistemici* per bypassare la struttura epatica ormai compromessa: il rischio di collegare il sistema portale al circolo sistemico evitando di passare per il fegato porta all'infausta conseguenza di immettere nel torrente circolatorio numerose sostanze che avrebbero dovuto essere opportunamente trattate a livello epatico.



Una delle sostanze che si riesce difficilmente a filtrare è l'*ammoniaca* che, non potendo essere degradata ad *urea* a livello epatico, raggiunge preoccupanti concentrazioni a livello ematico: riesce a penetrare il SNC alterando i meccanismi di neurotrasmissione e generando una condizione di *encefalopatia epatica alcolica*, patologia molto grave con poche risorse terapeutiche per la gestione.

Se nell'addome si ha ritenzione di grandi quantità di liquidi (si parla di ascite), si può andare incontro ad una *peritonite batterica spontanea*: l'ascite è risolvibile per *paracentesi*, una tecnica di aspirazione dei liquidi dall'addome per prevenire la stasi dei liquidi e la proliferazione batterica, monitorabile comunque tramite coltura batterica o conta dei neutrofili (in caso positivo è opportuno iniziare l'opportuna terapia antibiotica).

L'*ipoalbuminemia* è una diretta conseguenza del quadro di insufficienza epatica poiché il fegato non riesce a produrre sufficiente albumina, responsabile della pressione oncotica: ridotte concentrazioni di albumina portano alla fuoriuscita di liquido dai vasi con aumento della pressione ed ascite.

Il paziente può anche morire per fenomeni emorragici come vomito emorragico o rottura di varici a livello esofageo ed emorroidale, un fegato cirrotico porta anche problemi di coagulazione.

La grande quantità di sostanze non filtrate raggiunge i reni e può creare una *compromissione della funzionalità renale*.

Poiché l'alcol è una sostanza d'abuso, il paziente subisce una *dipendenza psicologica e fisica* con gravi conseguenze in caso di interruzione dell'assunzione. Si parla di *sindrome di astinenza alcolica* ed è caratterizzata da *tachicardia, tremori, nausea, vomito, ansia, sudorazione, convulsioni*. Nello stadio terminale della sindrome si hanno anche *allucinazioni terrificanti, tachicardia, ipertensione e disorientamento* oltre che alla morte per *ipertermia e collasso cardiocircolatorio*.

Nella terapia da disassuefazione si utilizzano *farmaci anticonvulsivanti* e il *disulfiram*, inibitore dell'enzima *aldeide deidrogenasi*. Lo scopo del farmaco è aumentare a dismisura le concentrazioni ematiche di acetaldeide in caso di assunzione di alcol con effetti quali tachicardia, nausea, vomito, vasodilatazione e calore al volto: in questo caso funziona come deterrente psicologico per indurre il paziente a non bere per evitare gli effetti collaterali.

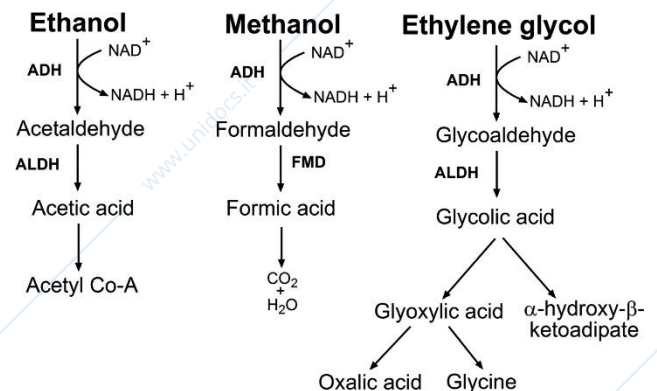
Con *sindrome alcolica fetale* si identifica quello stato di alterazione dello sviluppo motorio e ritardo mentale riportato dai lattanti a causa del consumo di alcol, riconosciuto teratogeno, durante la gravidanza.

Esistono diverse varianti di questa sindrome in cui la più comune risulta essere caratterizzata da un difetto pre- e postnatale della crescita, microcefalia, disfunzioni del SNC, anomalie cranio-facciali e disturbi cardiaci.

### Eteri glicolici

Gli eteri glicolici presentano lo stesso metabolismo degli alcoli, può subire diversi passaggi e tra questi anche la formazione dapprima di acido ossalico e poi di ossalato di calcio: l'ossalato di calcio può precipitare e creare cristalli di ossalato di calcio nelle urine.

Si può arrivare a produrre anche acido formico, sebbene in concentrazioni estremamente inferiori a quelle derivate dall'intossicazione da metanolo.



### METALLI

L'intossicazione da metalli può essere ambientale oppure può essere legata alle attività umane. Occorre valutare con attenzione i fenomeni di *distribuzione globale* del tossico, successivamente la *biotrasformazione* e la *bioamplificazione*: in seguito è necessario valutare l'esposizione individuale al tossico in ambiente lavorativo, extra-lavorativo, nella catena alimentare e nella variata risposta ai farmaci.

Anche la risposta ad un determinato tossico può variare da individuo a individuo, è compito della tossicocinetica e della tossicodinamica capirne l'andamento e il destino nell'organismo: occorre capire l'ADME della sostanza e successivamente le interazioni tra queste e le strutture biologiche.

Alla base delle reazioni di tossicità sussiste lo *stress ossidativo*, condizione che porta l'individuo esposto in maniera continuativa ai metalli a rispondere in maniera non convenzionale ai farmaci (generalmente si ha sovraesposizione al farmaco con effetti collaterali da sovradosaggio): esiste anche il rischio di *cancerogenicità* derivata dal danno al DNA prodotto dal tossico.

Meritevoli di indagine sono l'*arsenico*, il *mercurio*, il *cadmio* e il *cromo*.

### Arsenico (As)

Dell'arsenico sono note diverse forme, dall'arsenico metallico (non tossico) alle forme inorganiche (molto tossiche) come *arseniti*, *arsina* e *arseniati*.

Numerosi alimenti contengono arsenico, dal riso al pesce (in particolar modo i crostacei), ad alcune acque di fonte.

Esistono specifici limiti di legge sul contenuto massimo in arsenico in alcuni prodotti ma è difficile determinare la dose minima individuale per non incorrere in effetti tossici a causa della diversa risposta individuale al tossico.

La contaminazione delle falde acquifere è il principale veicolo di intossicazione epidemica per arsenico.

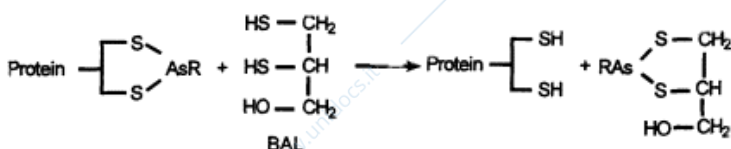
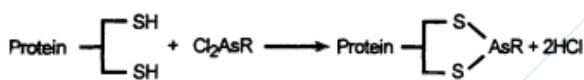
È un veleno respiratorio che si lega a *gruppi sulfidrilici* e blocca *enzimi mitocondriali* compromettendo la *respirazione cellulare*.

A livello tossicologico si distingue una tossicità acuta ed una cronica:

- **Tossicità acuta:** molto nota per il potenziale rischio di morte, l'arsenico è stato spesso usato a scopo omicida o suicida. La manifestazione avviene in poco tempo dopo l'assunzione di quantità sufficienti di tossico: l'assunzione è generalmente per via orale con *sintomi gastrointestinali, ipotensione, convulsioni, aritmie* e infine *arresto cardiaco* (da 30' a 1 h dopo l'assunzione). Segno caratteristico dell'intossicazione è l'*edema palpebrale*;
- **Tossicità cronica:** generalmente associata ad un aspetto lavorativo o occupazionale. I sintomi associati sono *atonìa, affaticamento, neuropatia periferica, ipercheratosi, sindromi gastrointestinali, cirrosi epatica* (l'arsenico è epatotossico), *insufficienza renale e tumori*.



*Edema palpebrale*



*Reazione tra BAL e proteina coniugata con arsenico*

Essendo noto il meccanismo d'azione, è stato studiato un sistema di antidotismo basato sul *BAL (British Anti-Lewisite)*, composto contenente gruppi sulfidrilici che funge da falso substrato per l'arsenico al posto delle proteine, liberandole di fatto dal legame.

L'utilizzo del BAL risulta particolarmente efficace anche per intossicazioni croniche da

altri metalli pesanti quali mercurio e piombo mentre risulta poco utile nell'intossicazione acuta per la difficoltà di intervento in tempi brevi.

Per valutare l'intensità di esposizione è opportuno valutare le concentrazioni ematiche, delle urine e nei capelli di arsenico: di nuovo si hanno dei valori limite che determinano se si tratti di una intossicazione o meno. I livelli ematici sono tuttavia utili solo per la valutazione dell'intossicazione acuta mentre per l'intossicazione cronica si valuta la concentrazione nei capelli e nelle unghie: l'arsenico ha un'emivita molto breve e si concentra principalmente nelle urine (escrezione renale e accumulo).

### **Mercurio (Hg)**

È l'unico metallo che a temperatura ambiente risulta liquido, garantendogli una notevole volatilità: i vapori di mercurio, soprattutto se presenti fonti di calore, rappresentano una importante fonte di esposizione.

Il mercurio esiste sia in *forma inorganica* (I o II) che *organica* dove entra in processi di biotrasformazione dove arriva in contatto con organismi viventi come i pesci. Un caso eclatante riguardo all'intossicazione da mercurio è avvenuto in Giappone, nella baia di Minamata (da cui la *malattia di Minamata*): una azienda ha sversato mercurio inorganico nella baia, è stato organificato dalla flora marina ed entrato nella catena alimentare.

La malattia di Minamata è una sindrome neurologica caratterizzata dalla *perdita dell'udito, atassia, parestesia, indebolimento del campo visivo, disordine mentale, paresi* e infine *morte*: il mercurio è in grado di passare la BEE.

Da un punto di vista tossicocinetico, le vie di esposizione principale sono quella *inalatoria* e quella *orale*: mentre il mercurio inorganico ha una bassissima biodisponibilità, quello organico raggiunge biodisponibilità superiori al 95% e penetra la BEE.

A seconda dello stato del mercurio si hanno effetti tossicologici diversi, infatti, se in forma organica riesce a passare la BEE, la BFP ed entrare nei globuli rossi agendo anche sul SNC; in forma inorganica è molto idrofilo e staziona a livello ematico per essere escreto a livello renale (dove poi esercita l'azione di danneggiamento).

Anche in questo caso si possono ritrovare forme di intossicazione sia acuta che cronica:

- *Intossicazione acuta*: l'esposizione può essere volontaria, a scopo suicida, oppure completamente accidentale. I sintomi sono principalmente gastrointestinali con *gastroenterocolite necrotica emorragica* ed una tossicità renale caratterizzata da *nefrosi necrotizzante con oliguria, albuminuria, anuria e uremia*;
- *Intossicazione cronica*: è una condizione clinica definita *mercurialismo*, generalmente associata all'inalazione di vapori di mercurio. Può essere di tipo lavorativo e generare un quadro clinico definito *eretismo* caratterizzato da *iperexcitabilità, instabilità emotiva, insonnia, cefalea* oltre a *tremore statico con esacerbazione intenzionale, gengivite, mercuria lentis* (colorazione della capsula anteriore del cristallino per deposizione di mercurio).

Il danno generato dal mercurio è strettamente dose- e concentrazione-dipendente con valori massimi accettabili di 5 µg/L



### Piombo (Pb)

Nel caso del piombo, al giorno d'oggi risulta estremamente improbabile una intossicazione acuta mentre risulta, sebbene comunque rara, una forma più frequente di intossicazione cronica.

Il *piombo metallico* è solido, fonde a 328 °C circa ed emette vapori oltre i 500 °C; in forma inorganica si hanno *sali di piombo* mentre in forma organica si può ritrovare sia il *piombo tetraetile* che il *piombo trietile*, convertito nell'organismo nel più tossico piombo tetraetile.

L'intossicazione cronica da piombo è definita come *saturnismo*. L'intossicazione può avvenire sia in ambito extraprofessionale che lavorativo: un esempio sono le industrie che recuperano e fondono il piombo, industrie di ceramiche, fabbriche di munizioni oltre a imbianchini e muratori che operano con vernici e intonaci al piombo.

In ambito extraprofessionale, la sorgente di intossicazione principale deriva dalle emissioni atmosferiche di autovetture e delle industrie.

L'assorbimento avviene per via orale, inalatoria o cutanea: nella cutanea prevale l'assorbimento di piombo organificato molto lipofilo. Il pericolo maggiore nell'assorbimento orale è corso dai bambini che presentano una biodisponibilità del 30-40% rispetto al 10% degli adulti: il diverso assorbimento è dato dall'imaturità della barriera intestinale dei pazienti pediatrici.

A livello di distribuzione, il tessuto bersaglio risulta essere il *sangue* con target la *sintesi dell'emoglobina*. Il *tessuto osseo* rappresenta un tessuto di accumulo, permettendo di stoccare il piombo e rilasciarlo gradualmente nel circolo sistemico generando uno specifico quadro clinico.

Si distribuisce nel SNC a livello *dell'ippocampo*, della *corteccia cerebrale* e del *cervelletto* oltre che a *livello epatico e renale* (dove si deposita): la sua eliminazione è principalmente biliare o urinaria.

È particolarmente tossico a livello ematologico, andando ad interagire con la *emoglobinogenesi* attaccando due enzimi specifici: l'*ALA deidratasi* e l'*EME sintetasi*.

Da un punto di vista clinico è possibile andare a valutare l'*indicatore di effetto* oltre all'*indicatore di esposizione* andando a misurare direttamente o indirettamente l'attività di questi enzimi:

- *Misurazione diretta*: si misura direttamente l'attività degli enzimi in oggetto;
- *Misura indiretta*: si dosano i substrati degli enzimi. Quantità elevate di *acido δ-amminolevulinico* indicano un'inibizione dell'enzima ALA deidratasi, così come alte concentrazioni di *protoporfirina-9* indicano un'inibizione dell'EME sintetasi.

Un blocco della sintesi di emoglobina conduce quindi ad una forma di anemia detta "saturnina", legata appunto alla ridotta sintesi di emoglobina.

Nelle fasi successive si assiste invece ad una *anemia emolitica* per la diretta conseguenza del blocco della *pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi*, importante pompa a scambio ionico per garantire l'equilibrio ionico nel globulo rosso: il suo blocco getta le basi per una lisi osmotica. A livello microscopico si può

osservare una punteggiatura basofila per la presenza di reticolociti a causa dell'accumulo ribosomiale.



**Orletto gengivale di Burton**

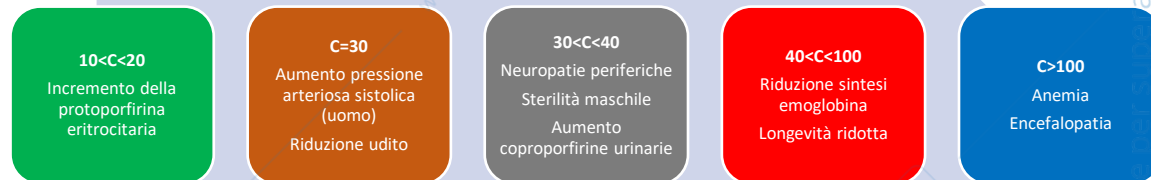
Il quadro clinico è caratterizzato da segni e sintomi legati all'apparato gastrointestinale tra cui l'*orletto gengivale saturnino di Burton*: segno che definisce una grande quantità di piombo accumulata all'interno dell'organismo e precipita a livello del cavo orale come solfuro di piombo per la presenza di acido solfidrico.

Ulteriore segno è la *colica saturnina*, estremamente violenta e associata ad ipertensione, segno tipico che preannuncia l'esordio di una

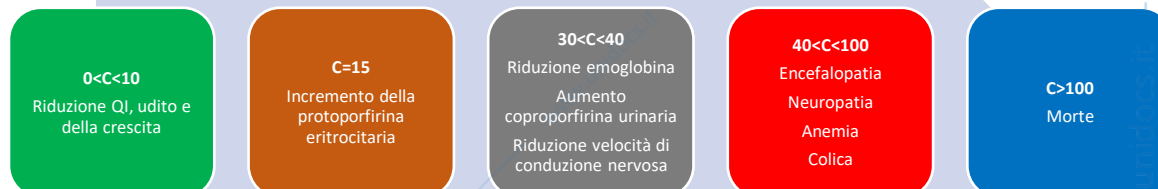
intossicazione cronica da piombo. A livello renale, dove si accumula in gran parte la forma inorganica, si può assistere a un processo di *nefrosclerosi saturnina*, a livello del SNC si può manifestare una *encefalopatia saturnina*:

patologia rara negli adulti ma più frequente nei bambini per l'immatùrità delle barriere. A livello del SNP si osserva invece una *paresi del nervo radiale*, ulteriore segno distintivo della sindrome. A seconda della concentrazione di piombo ematico, espressa in  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , si osservano diversi effetti che variano a seconda che si tratti di un paziente adulto o un bambino.

#### Effetti tossici sul bambino



#### Effetti tossici sull'adulto



È possibile valutare l'esposizione al piombo tramite diversi fattori che possono essere gli *indicatori di esposizione*, *indicatori di effetto* e *indicatori di accumulo*, con valori che dipendono da parametro a parametro

- INDICATORI DI ESPOSIZIONE
  - a. Piombo nell'aria:  $0.15 \text{ mg}/\text{m}^3$
  - b. Piombo nel sangue (piombemia):  $60 \text{ }\mu\text{g}/\text{dL}$
  - c. Piombo nelle urine (piomburia):  $100 \text{ }\mu\text{g}/\text{die}$

- INDICATORI DI EFFETTO
  - a. ALA deidratasi: 30 U/mL
  - b. ALA urinaria: 10 mg/L
  - c. Zn-protoporfirina: 110 µg/dL
- INDICATORI DI ACCUMULO
  - a. Piomburia dopo chelazione: 700 µg/die (limite di riferimento)
  - b. Dopo 1 g endovena di Na<sub>2</sub>EDTA: 1500-2000 µg/die (limite biologico)

Gli indicatori di accumulo permettono di valutare se nell'intossicazione da piombo entri in gioco anche un fenomeno di accumulo: l'agente chelante, utilizzato anche come terapia, è il *versenato di calcio*, un sale dell'EDTA.

### **Cadmio (Cd)**

Anche in questo caso l'intossicazione può avere *un'origine lavorativa o extraprofessionale*.

L'*esposizione professionale* è associata ad un *assorbimento inalatorio*, dove nell'industria siderurgica si registrano le maggiori intossicazioni.

A *livello extraprofessionale* invece, l'intossicazione da cadmio è dovuta al *fumo di tabacco, inquinamento idrico e alimentare, inquinamento atmosferico*. Il cadmio è un tossico estremamente importante poiché risulta *cancerogeno*.

L'assorbimento per via orale mostra una biodisponibilità molto bassa, compresa tra il 6% e il 20%, nel caso dell'assorbimento inalatorio, la biodisponibilità raggiunge il 10%-50%. Il principale tessuto di distribuzione è il sangue (70-90%) con eliminazione prettamente per filtrazione glomerulare a livello renale.

A livello epatico e renale si manifestano fenomeni di accumulo: nel primo caso si ha un'emivita di 5-15 anni, nel secondo di 10-30 anni. Altri tessuti di accumulo sono la tiroide, il polmone, i muscoli, le ossa, i testicoli, prostata e annessi cutanei. Anche in questo caso si registrano due distinti tipi di intossicazione:

- *Intossicazione acuta*: disturbi gastrointestinali se assorbito oralmente, polmonite con edema polmonare se assorbito per via inalatoria (tasso di mortalità del 20%);
- *Intossicazione cronica*: danno renale con necrosi tubulare, problemi respiratori, osteoporosi, ipotensione e ridotta contrattilità cardiaca, anemia, effetti sull'apparato riproduttivo e cancerogenicità (cancerogeno classe IA, cancerogeno certo per l'uomo).

### **Cromo (Cr)**

È estremamente pericoloso e cancerogeno, oltre al suo ruolo come tossico nel processo di riproduzione. Esiste come *cromo elementare* (oligoelemento essenziale), *cromo trivalente* (scarsamente tossico) e *cromo esavalente* (altamente tossico).

Il cromo esavalente risulta *molto lipofilo* con attività *tossica sul citoplasma* e azione *mutagena e cancerogena*.

Le fonti di intossicazione per cromo sono molteplici, tra queste va ricordata l'industria metallurgica, la cromatura elettrolitica, l'edilizia, la concia delle pelli, la litografia, la produzione di vernici, pigmenti e anticorrosivi.

L'assorbimento del tossico può avvenire per via inalatoria, alimentare o cutanea mentre il suo metabolismo ne prevede la riduzione da  $Cr^{6+}$  a  $Cr^{3+}$  con conseguente escrezione a livello urinario (se assorbimento respiratorio) o con le feci in caso di ingestione.

Il cromo esavalente determina *irritazione e necrosi delle prime vie aeree e dei tessuti gastrointestinali con perforazione del setto nasale*, insorgenza di *faringo-laringo-tracheobronchiti, gastroduodeniti, ileiti e coliti*. Ha un effetto stabilizzante sul tessuto cutaneo che genera un eczema da cemento o da conciatore; è un cancerogeno particolarmente attivo a carico del polmone e dei seni paranasali con spiccata *nefrotossicità*.

Il trattamento in caso di intossicazione prevede un generale trattamento di decontaminazione locale: *lavanda gastrica con solfato di sodio al 3%* o utilizzo di sostanze adsorbenti come il carbone attivo, oltre alla diuresi forzata. È possibile utilizzare anche terapie più mirate ma non prive di effetti collaterali:

- *Versenato disodico monocalcico*: chelante, nefrotossico;
- *Dimercapolo (BAL)*: chelante, genera nausea e tachicardia;
- *Penicillamina*: allergizzante.

## GAS

### **Monossido di carbonio (CO)**

Il monossido di carbonio è un gas tossico con importanti caratteristiche da un punto di vista tossicologico; è un gas *incoloro, inodore e non irritante*, caratteristiche che lo rendono ancora più pericoloso rispetto alla sua tossicità intrinseca.

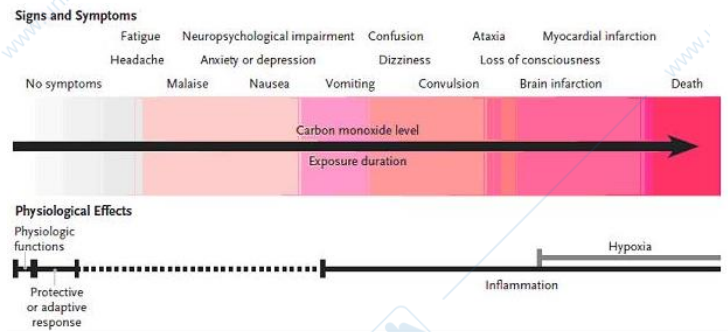
Esiste sia una forma di *intossicazione acuta* che di *intossicazione cronica* che differiscono per le dosi di esposizione ma non sono di diversa gravità, sebbene gli esiti possano essere comunque infausti.

L'intossicazione acuta è dovuta all'esposizione di grandi quantità di monossido di carbonio in breve tempo e risulta la più interessante dal profilo tossicologico, con sintomi dose-dipendenti.

Il monossido di carbonio deriva da una combustione incompleta con origine da *incendi boschivi*, da *scarichi industriali e automobilistici*, dal *fumo di tabacco* e *sistemi di riscaldamento domestici*: questo ultimo caso porta spesso a situazioni di intossicazione collettiva. La concentrazione media di CO nell'atmosfera è di 1 ppm ma nelle zone industriali questa concentrazione è superata facilmente fino a 120 ppm: il limite legale è comunque 1000 ppm.

Anche in questo caso l'esposizione al gas può essere del tutto accidentale oppure volontaria, a scopo suicida.

La tossicità del gas è legata alla sua affinità per l'emoglobina, circa 200 volte in più rispetto all'ossigeno: si instaura una competizione tra CO e CO<sub>2</sub> che si può realizzare sia sul piano qualitativo che quantitativo. Su questa valutazione si basano gli strumenti utilizzati in caso di intossicazione.



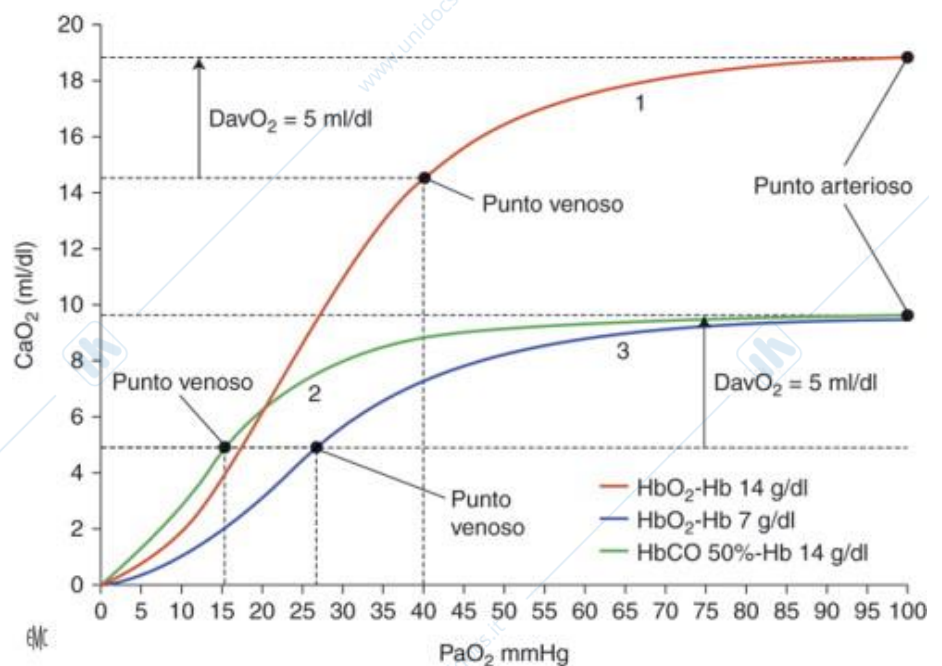
Il monossido di carbonio si lega nel sangue all'emoglobina, generando la *carbossiemoglobina*: la *carbossiemoglobinemia* è quindi un marcatore che evidenzia una eventuale intossicazione.

È un valore percentuale che è indicativo della gravità del quadro clinico:

- $0 < HbCO < 10\%$ : difficoltà respiratoria, genericamente non associata all'intossicazione;
- $10\% < HbCO < 20\%$ : lieve cefalea associata sporadicamente a perdita di coscienza;
- $20\% < HbCO < 30\%$ : cefalea intensa associata a irritabilità, instancabilità emotiva, memoria difettosa, rapido affaticamento;
- $30\% < HbCO < 40\%$ : cefalea severa, nausea, vomito, vertigini, disturbi del visus, confusione mentale;
- $40\% < HbCO < 50\%$ : grave confusione mentale, allucinazioni, atassia, tachipnea, perdita di coscienza per sforzo fisico;
- $50\% < HbCO < 60\%$ : probabile sincope, coma, convulsioni, tachipnea, tachicardie, aritmie, pelle e mucose color ciliegia;
- $60\% < HbCO < 70\%$ : coma con incontinenza fecale ed urinaria;
- $70\% < HbCO < 80\%$ : coma profondo con alterazioni cardio-respiratorie;
- $HbCO > 80\%$ : morte per arresto cardio-respiratorio.

Poiché la più vasta casistica di intossicazione da CO si ha nei periodi invernali con l'accensione di impianti di riscaldamento difettosi, spesso i sintomi iniziali dell'intossicazione vengono scambiati per patologia da raffreddamento o influenza: gli stati iniziali sono anche quelli con maggiori probabilità di trattamento con esito positivo.

L'emoglobina è una proteina in grado di legare l'ossigeno e liberarlo in condizioni di pressioni parziali inferiori. Se si analizza la curva di dissociazione normale dell'emoglobina e si confronta con la curva di un paziente anemico con il 50% di emoglobina disponibile e un paziente intossicato con valori di HbCO al 50% si notano alcune differenze.



Paziente sano - Paziente anemico - Paziente intossicato

Si nota che, per rilasciare il 25% di ossigeno, in un soggetto normale si necessita una differenza di pressione dello stesso di 60 mmHg, un soggetto anemico ne richiederebbe 75 mmHg mentre uno intossicato ne richiederebbe 85 mmHg. Nonostante il paziente anemico abbia una percentuale di emoglobina disponibile solo del 50%, ha comunque più possibilità di sopravvivenza rispetto all'intossicato: la differenza di pressione necessaria è molto elevata e le condizioni per permettere il corretto scambio gassoso sono drastiche (la curva stessa non presenta più un andamento sigmoidale).

Oltre ai sintomi precedentemente descritti per l'intossicazione acuta, in caso di sopravvivenza, il paziente può mostrare ulteriori conseguenze, soprattutto tra i bambini e gli anziani e in particolar modo a livello cardiaco. Tutti i tessuti che necessitano di una maggiore quantità di ossigeno sono maggiormente danneggiati in caso di intossicazione, con danni che si estendono dall'apparato cardiocircolatorio al SNC, con esiti attesi anche un mese dopo l'esposizione.

I disturbi dipendono dall'età e dal livello di esposizione del soggetto con sintomi che vanno da disturbi mentali, disorientamento, confusione, perdita di memoria e sindrome di Parkinson oltre ad alterazioni cardio-respiratorie.

Il trattamento in caso di intossicazione è difficile da condurre a causa dei macchinari specifici e dal rischio di contaminazione che variano caso per caso:

- a. *Esposizione all'aria pura*: allontanare il paziente dalla fonte di esposizione;
- b. *Mobilizzazione non autonoma del paziente*: evitare al paziente sforzi in caso di ipossia per non aggravare la situazione;
- c. *Camera iperbarica*: somministrazione di ossigeno in alta pressione e concentrazione per spiazzare il monossido di carbonio legato all'emoglobina;
- d. *Miscela di gas con CO<sub>2</sub>*: l'anidride carbonica è uno stimolante del centro del respiro;
- e. *Trasfusione-scambio*: la trasfusione permette di ripulire e rimuovere dal sangue i veleni che interessano i globuli rossi.

### **Ossidi di azoto (N<sub>2</sub>O, NO, NO<sub>2</sub>)**

Gli ossidi di azoto, in particolar modo NO<sub>2</sub>, sono gas irritanti prodotti dalla combustione di combustibili fossili, incendi, motori a scoppio, gas di cucina, smalti e solventi oltre che nella produzione del vetro.

Questa sostanza altera il *complesso muco-ciliare* generando *bronchiti e tracheiti* oltre ad agire come *broncocostrittore* favorendo l'insorgenza dell'edema polmonare: sembra che l'esposizione al composto sia collegata ad una depressione nella formazione di anticorpi antinfluenzali.

In caso di esposizione si utilizzano sedativi, antibiotici e broncodilatatori.

### **Biossido di zolfo (SO<sub>2</sub>)**

È un gas utilizzato nella conservazione di frutta e verdura e nello sbiancamento di fibre tessili. È prodotto da combustibili fossili e dal trattamento di metalli.

In contatto con liquidi acquosi genera *acido solforoso*, altamente irritante per gli occhi, la cute e le mucose.

Agisce come broncocostrittore e genera un grave broncospasmo con edema polmonare e morte.

Se nel particolato atmosferico è presente zinco o vanadio, vi si deposita sotto forma di acido solforico che, trasportato dai venti, genera piogge acide e danni polmonari. Le dimensioni del particolato influenzano la gravità e l'estensione del danno polmonare: l'esposizione cronica conduce ad un ispessimento della mucosa tracheale e di una compromissione del complesso mucociliare.

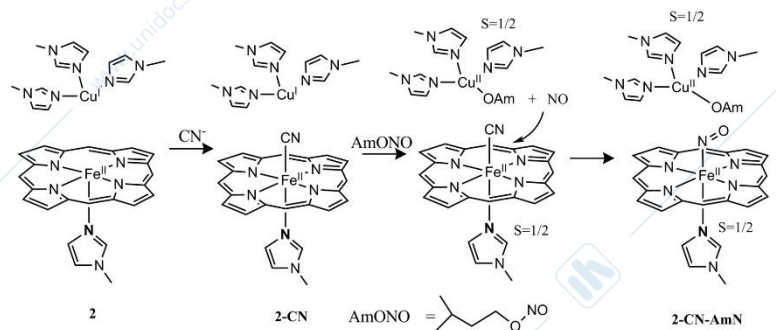
### Cianuro

Il cianuro è presente sotto forma di diversi composti: *acido cianidrico, prussati, amigdalina*.

È utilizzato come fumigante, nelle industrie dei coloranti, delle resine e delle fibre sintetiche.

L'intossicazione da cianuro può essere volontaria, a scopo suicida, o del tutto accidentale, penetrando nell'organismo attraverso la via inalatoria o alimentare.

Il cianuro si lega con il  $Fe^{3+}$  della *citocromo ossidasi mitocondriale* impedendo il rilascio dell'ossigeno da parte dell'emoglobina al sistema di trasporto degli elettroni. Si ha un accumulo di ossigeno e il sangue, anche quello venoso, assume una colorazione rosso brillante.



*Meccanismo di interazione tra  $CN^-$  e ferrocitocromo ossidasi*

Il soggetto intossicato mostra tutti i sintomi di ipossia quali *dispnea senza cianosi, coma a rapidissima insorgenza con midriasi*, acidosi metabolica (presenza di *alito con odore di mandorle amare*), *colorito rosso brillante* anche per il sangue venoso.

La terapia perseguibile è il distacco del cianuro dalla ferrocitocromo ossidasi per mezzo di *nitrito di amile, nitrito di sodio, cobalto edetato o idrossicobalamina*; un'altra via terapeutica percorribile è la conversione del cianuro in *tiocianato* per mezzo del *tiosolfato di sodio*.

### Acido solfidrico

È un gas utilizzato in agricoltura, in industria cartaria e delle gomme sintetiche, oltre a essere presente negli scarichi industriali e nelle conerie. Riesce a penetrare nell'organismo attraverso le vie respiratorie.

Il meccanismo d'azione tossico è molto simile a quello del cianuro, legando il  $Fe^{3+}$  della ferrocitocromo ossidasi mitocondriale: a differenza del cianuro, risulta molto più affine.

La sintomatologia dell'intossicazione è il collasso improvviso e la terapia consiste nel più rapido allontanamento possibile dalla zona di esposizione, dato che il complesso tra il tossico e la ferrocitocromo ossidasi non è stabile: i pazienti si riprendono generalmente molto velocemente.



## RADIAZIONI E MATERIALI RADIOATTIVI

Esistono varie tipologie di radiazioni: a seconda del tipo di particella o onda coinvolta, si ha una specifica tossicità: si hanno i *raggi  $\gamma$* , *raggi  $x$* , *radiazioni  $\alpha$*  e *radiazioni  $\beta$* .

Oltre al tipo di radiazione, è importante conoscere il tessuto bersaglio, infatti alcune radiazioni mostrano danni specifici su determinati tessuti come lo  $I^{131}$  nei confronti della tiroide, il radon verso il polmone, il cobalto per il fegato, il polonio 210 per la milza.

Il meccanismo d'azione è prettamente legato al danno al DNA, operato tramite una *azione diretta* nel 35% dei casi o con una *azione indiretta* nel restante 65% dei casi: in caso di azione indiretta, vengono generati degli intermedi reattivi, i cosiddetti *radicali liberi*, che sono lesivi nei confronti del DNA.

Nella maggior parte dei casi, l'azione delle radiazioni genera un effetto cancerogeno che, per essere opportunamente valutato, deve essere analizzato da un punto di vista quali-quantitativo: soggetti che vivono in zone prossime a siti di interesse nucleare o che devono sottoporsi a terapie o indagini diagnostiche specifiche possono essere esposti ad alti livelli di radiazioni.

L'unità di misura della *dose equivalente* è il *Sievert (Sv)*, ricavato dal prodotto della *dose assorbita* (espressa in *Grey, Gy*) per un *fattore di pericolosità* adimensionale ( $\omega_R$ ): mentre il grey indica semplicemente la dose di radiazioni assorbita, il sievert ne esplica anche la tipologia e, di fatto, la pericolosità.

Le circostanze in cui avviene il contatto con il materiale radioattivo determinano il tipo di danno: ad esempio, in caso di incidente nucleare, la natura dell'intossicazione sarà prettamente acuta con un danno stocastico nel tempo che presenta caratteristiche diverse.

Il *danno somatico deterministico* dipende dal superamento della dose soglia, dalla breve latenza e generazione di un effetto dose-dipendente. La tossicità è acuta e può essere *cutanea* (eritemi, epidermiti, ulcerazioni, necrosi), *oculare* (cataratta), *midollare* (depressione dell'emopoiesi) o verso la *riproduzione* (infertilità): la dose letale di radiazioni è di 6.000 mSv.

Nell'intossicazione acuta è possibile definire alcune specifiche sindromi:

- *Sindrome cerebrale*: si manifesta per esposizione a dosi superiori a 30 Gy. Sono lesioni che risultano fatali nel giro di ore o giorni, manifestandosi dapprima con nausea, vomito, sonnolenza, tremori, atassia, convulsioni e morte;
- *Sindrome gastrointestinale*: si manifesta per esposizione a dosi di 4 Gy, generalmente fatali nell'arco di 2-3 settimane. Si ha un quadro clinico comprensivo di nausea, vomito, grave diarrea dovuti a necrosi e progressiva atrofia della mucosa. Si ha morte per insufficienza ematopoietica;
- *Sindrome ematopoietica*: si manifesta se la dose a corpo intero è tra i 2 e i 10 Gy. Si ha un quadro clinico caratterizzato da anoressia, apatia, nausea e vomito entro 6-12 ore e scomparsa dei sintomi con relativo benessere entro 24-36 ore con iniziale atrofia di linfonodi, milza e midollo osseo (pancitopenia).

Se il paziente è esposto per lunghi periodi a modesti livelli di radiazioni o se sopravvive a un danno deterministico, si possono sviluppare fenomeni di cancerogenesi.

Il danno somatico o “stocastico” si manifesta nel momento in cui non ci sia una stretta correlazione tra entità del danno e dose di esposizione: si tratta di un danno probabilistico con tempi di latenza molto lunghi che comportano una *tossicità ritardata*.



Effetti delle radiazioni sugli abitanti di Chernobyl

Sono possibili anche danni per la progenie con l'insorgenza di mutazioni genetiche, anomalie cromosomiche e conseguenze come morte, teratogenesi e aumento della probabilità di insorgenza di neoplasie. La gravità dipende dal periodo di insorgenza (I<II<III trimestre) e dalla dose cui si è esposti (massima esposizione 100-1000 mGy).

Il trattamento iniziale prevede la rimozione dei materiali radioattivi che contaminano la pelle tramite abbondanti lavaggi con soluzioni chelanti: in caso di piccole lesioni occorre detergere abbondantemente con irrigazione e sbrigliamento fino a scomparsa della radioattività.

Se il materiale radioattivo è ingerito occorre indurre il vomito e iniziare una lavanda gastrica mentre se si inala o ingerisce iodio radioattivo occorre somministrare Lugol o soluzioni sature di ioduro di potassio per bloccare la captazione della tiroide e stimolare la diuresi.

## TABAGISMO

Il tabagismo risulta un problema sanitario mondiale: sebbene il fumatore non sia una persona malata, è un paziente che si appresta a sviluppare patologie molto importanti. Le patologie correlate al consumo di tabacco sono numerose e variegato dato che nel fumo sono contenute molte sostanze tossiche: è difficile stabilire una tara e definire il peso dei singoli tossici nel quadro patologico complessivo.

il fumo di tabacco è la principale causa, presa singolarmente, di malattia e morte prematura a livello globale e la difficoltà nel ridurre il consumo è insita nel fatto che contenga *nicotina*: un assuefante riconosciuto anche nel *DSM-5 (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders)*.

Solo in Italia si contano 11 milioni di fumatori, con un'età media di 30 anni e un consumo pro-capite di 13 sigarette al giorno. Si contano ogni anno tra i 70.000 e gli 80.000 decessi per cause legate al fumo.

Si possono distinguere i fumatori a seconda del consumo giornaliero:

- *Fumatori deboli*: meno di 5 sigarette al giorno;
- *Fumatori medi*: tra le 5 e le 15 sigarette al giorno;
- *Fumatori forti*: più di 15 sigarette al giorno.

Anche il fumo sottostà alle leggi della tossicologia con un maggior rischio di sviluppare patologie per i forti fumatori rispetto ai deboli fumatori.

Per valutare l'esposizione cronica al fumo di tabacco, si è soliti utilizzare il *pack-year*, definito come numero di pacchetti di sigarette fumati in un anno (1 pack-year equivale a 20 sigarette al giorno per un anno): maggiori sono i pack-year e maggiore è la possibilità di insorgenza di gravi patologie.

Il fumatore può incorrere in diverse patologie, diffuse su più apparati:

- **Apparato cardiovascolare:** principalmente ipertensione oltre ad aritmie, angina pectoris, aneurismi, aterosclerosi infarto miocardico. Se il fumatore sta assumendo contraccettivi orali, il fattore di rischio aumenta drasticamente;
- **Apparato respiratorio:** i componenti del fumo di tabacco entrano all'interno dell'organismo attraverso le vie respiratorie dove genera numerose problematiche quali la *bronchite cronica*, l'*enfisema polmonare* e la *BPCO*. Smettere di fumare riduce drasticamente il rischio di insorgenza di gravi complicazioni;
- **Apparato riproduttivo:** si possono avere aborti spontanei e sterilità mentre il feto può mostrare un peso molto basso;
- **Infezioni:** nel paziente fumatore le infezioni sono di maggiori gravità e le forme influenzali sono di difficile trattamento e risoluzione, in particolar modo le infezioni da pneumococco. Si possono sviluppare tubercolosi e gengiviti necrotizzanti;
- **Neoplasie:** nel tabagista le neoplasie non interessano esclusivamente l'apparato respiratorio ma anche altri organi, sebbene i tumori delle vie aeree superiori e inferiori risultino quelli più frequenti. Il tumore al polmone è suddiviso in due categorie, *microcitoma* (20%) e *non-microcitoma* (80%). Il microcitoma risulta molto più aggressivo e non lascia scampo, dato che dalla diagnosi al decesso non passano 4 mesi, impedendo un approccio terapeutico o chirurgico dato che l'esordio è metastatico: il tumore non-microcitoma ha un esordio più lento ma presenta comunque una sopravvivenza media di 12-13 mesi. Il fumo può condurre anche a tumori all'esofago, al pancreas, alla cervice uterina, al rene e alla vescica.

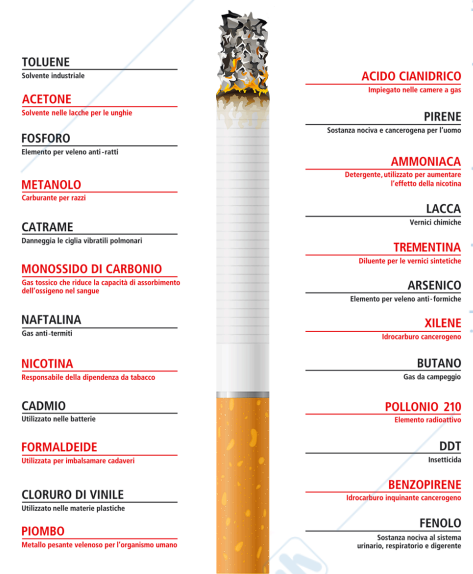
Il fumo è costituito da più di 4000 sostanze chimiche tra le quali si annoverano *ammoniaca*, *cianuro*, *acetone*, *toluene*, *arsenico*, *cadmio*, *DDT*, *polonio 210*, *acroleina* e *nicotina*.

La nicotina è una sostanza debolmente basica che, se associata all'ammoniaca, riesce a passare la BEE in forma indissociata, penetrare nel SNC ed essere assorbita in pochi secondi: da un punto di vista tossicocinetico, maggiore è la velocità con cui una sostanza viene assorbita e maggiore è la dipendenza che riesce a dare.

La nicotina, alcaloide del tabacco, agisce sui recettori nicotinici nei centri regolatori del benessere e del piacere, favorendo la liberazione di dopamina nell'accumbens.

Dal punto di vista dell'effetto centrale, la nicotina migliora l'umore e ha un effetto ansiolitico, con aumento dell'energia e della capacità di concentrazione e diminuzione dell'appetito: questi effetti dipendono dal rilascio di numerosi neurotrasmettitori quali la serotonina, l'acetilcolina, il GABA e la dopamina.

Da un punto di vista tossicocinetico si ha che al mattino, appena sveglio, il tabagista presenta la minore concentrazione plasmatica di nicotina e la necessità di fumare subito appena sveglio: i livelli di nicotina salgono repentinamente e altrettanto repentinamente calano per la rapida clearance. Per portare la concentrazione nicotinica a uno stato stazionario, occorre l'assunzione ripetuta e a



Contenuto medio di una sigaretta

brevi intervalli di nicotina e generalmente si raggiunge uno stato di benessere e rilassatezza nel primo pomeriggio.

Nel tabagismo, alcuni fattori genetici possono influenzare la capacità dell'organismo di consumare nicotina. La *capacità metabolica individuale* rappresenta un fattore critico nel consumo di tabacco: individui con una elevata capacità metabolica riescono a metabolizzare molto più velocemente la nicotina e quindi necessitano di un consumo nettamente maggiore rispetto agli altri, aspetto tipico dei forti fumatori.

Per valutare in anticipo questa capacità sono utilizzati marcatori come il *NMR (Nicotine Metabolite Ratio)*, rapporto tra due metaboliti della nicotina: l'enzima CYP2A6, della famiglia di CYP450, è in grado di metabolizzare il 75% della nicotina nel metabolita principale, *s-cotina*. La *s-cotina* è a sua volta metabolizzata dallo stesso enzima nel metabolita *trans-3-idrossi cotina*.

Inizialmente il rapporto era tra nicotina e *s-cotina*, ma a causa della breve emivita (20'), si è optato nel valutare il rapporto tra i due metaboliti che presentano un'emivita di circa 20 ore.

Valori di NMR inferiori a 0,31 identificano un metabolizzatore lento, valori superiori lo identificano come metabolizzatore veloce: questo permette di utilizzare una migliore terapia per smettere di fumare.

Si possono utilizzare *terapie con sostituzione di nicotina (NRT)* che permettono di ridurre con il tempo la quantità di nicotina somministrata fino alla completa cessazione oppure *bupropione cloridrato* o *vareniciclina* per favorire la disassuefazione.

La terapia NRT è formulata con cerotti, spray nasali, gomme con tre livelli decrescenti di dosaggio e permette nell'arco di 3-4 mesi di raggiungere l'astinenza completa dal fumo.

Il bupropione cloridrato è un antidepressivo che aumenta i livelli di dopamina nel nucleus accumbens e impedisce il reuptake delle catecolammine. Presenta effetti collaterali quali la perdita del sonno, rash cutanei e disturbi gastrointestinali e necessita di continua supervisione medica.

La vareniciclina è un'agonista parziale del recettore nicotinico  $\alpha_4\beta_2$  che riesce a spiazzare la nicotina mantenendo il recettore in una minima attività, evitando la sindrome di astinenza. Questo conduce l'organismo ad una minore richiesta di nicotina.

## **PNEUMOCONIOSI**

La pneumoconiosi è un insieme di patologie dell'interstizio polmonare derivate dall'inalazione di polveri inorganiche: in questo caso la granulometria delle polveri influisce sull'esito finale del quadro clinico, dato che le particelle con diametro compreso di 1-2  $\mu\text{m}$  riesce a penetrare e fissarsi nell'interstizio polmonare, aumentando la propria latenza.

La pneumoconiosi può essere *sclerogena* (per esposizione a quarzo, amianto) oppure derivare da una *ipersensibilizzazione ritardata* (e.g. il berillio), tuttavia le più importanti sono dovute a polveri minerali come la polvere di carbonio, la silice (silicosi), l'asbesto, il berillio, ecc...

In alcuni casi, le patologie polmonari vanno ad aggiungersi ed aggravare condizioni cliniche compromesse già esistenti come nel caso della *sindrome di Caplan*: al quadro clinico polmonare si aggiunge l'artrite reumatoide, necessitando di adeguata terapia.

Oltre alla contaminazione da polveri inorganiche, si può avere intossicazione da polveri organiche, come nel caso dell'*asbestosi*.

Nell'*asbestosi* si ha la produzione di placche pleuriche, sindrome di Caplan e sviluppo di patologie neoplastiche. È una *pneumoconiosi sclerogena* derivata dall'esposizione all'asbesto, sostanza a struttura fibrosa che può essere filato e tessuto, elevata resistenza agli acidi, termoisolante, fonoassorbente e friabile.

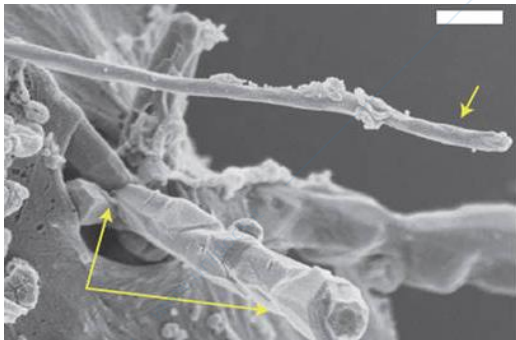
Sebbene ad oggi sia proibito per legge, in passato è risultato molto utilizzato, in particolare il *serpentino* (amianto bianco) e l'*asbesto anfibolo*: il più pericoloso risulta l'asbesto anfibolo per la presenza di amianto blu, estremamente tossico. Ha trovato impiego in tessuti protettivi antifuoco, guarnizioni, porte tagliafuoco, coibentazione di tubature, in stufe e forni, presine e guanti da forno, adesivi e teli da stiro.



Fibre di amianto

Sono esposti all'amianto sia i lavoratori che si trovano a contatto per lungo periodo con queste sostanze, sia la popolazione che vive in aree prossime a stabilimenti o familiari stretti degli operai.

La manifestazione dell'*asbestosi* è molto subdola e si verifica a distanza di molto tempo. Si presenta con iniziale *dispnea da sforzo e poi anche a riposo, tosse secca, dolori toracici, dita a bacchetta di tamburo (ippocratismo digitale), segni di scompenso cardiaco destro (ectasie venose al collo, cianosi, epatomegalia), rumori secchi e sibili da broncostenosi, fini rantoli crepitanti ai campi inferiori*.



Effetto dell'amianto su una cellula

Il meccanismo d'azione che porta allo sviluppo della malattia da amianto è legato alla penetrazione delle fibre all'interno della cellula e, a causa delle grandi dimensioni, la mancata clearance e rimozione: la fibra genera modificazioni cellulari tali da condurre anche quadri neoplastici. Le fibre possono essere osservate sia al microscopio ottico in caso di biopsia o direttamente nel liquido di lavaggio alveolare: processo utile a fini diagnostici e assicurativi.

A livello radiologico si osservano *anomalie del parenchima polmonare* che si mostrano come opacità piccole o grandi, che si diffondono e si ingrandiscono; si possono reperire anche *ispessimenti e calcificazioni pleuriche*.

Le complicanze dell'*asbestosi* possono essere *non-neoplastiche* o *neoplastiche*:

- *Complicanze non-neoplastiche*: tubercolosi (rara), bronchite cronica, cuore polmonare destro;
- *Complicanze neoplastiche*: carcinoma bronchiale e mesotelioma pleurico maligno. Il mesotelioma pleurico maligno è una patologia strettamente amianto-correlata.

Se il paziente è un fumatore, il rischio è aumentato.



Reperto radiografico di asbestosi

Dato che i sintomi di dispnea, tosse secca, dolore toracico e rumori polmonari possono essere ascrivibili anche ad un versamento pleurico, l'aspirazione del liquido pleurico permette il facile riconoscimento del mesotelioma pleurico maligno (MPM): nel liquido si opera il dosaggio del marker *mesotelina*, positivo nel 70% degli affetti da MPM e con una specificità del 97% e sensibilità del 58%.

Da un punto di vista *citologico*, l'esame del liquido non risulta definitivo poiché è confondibile con l'iperplasia atipica: soltanto una *toracoscopia* permette di poter osservare direttamente lo stato del polmone. L'azione del *talcheggio* (distribuzione di talco sul tessuto polmonare) permette di scatenare una reazione infiammatoria molto intensa che conduce all'apoptosi delle cellule tumorali (pleurite granulomatosa da corpo estraneo).

La terapia per il trattamento del MPM non è di agevole conduzione dato che l'approccio chirurgico, radioterapico o farmacologico non è risolutivo e presenta numerosi effetti collaterali a fronte di risultati terapeutici. Un passo avanti è rappresentato dall'uso di *immunoregolatori*, farmaci inibitori dei check-point immunitari di alcune neoplasie: i pazienti rispondono molto bene e non si hanno problemi di tossicità o problematiche inerenti all'età.

Il DM 06.09.1994 prevede la cessazione dell'impiego, produzione, vendita dell'amianto e suoi derivati mentre il DM 81/2008 definisce i limiti massimi di esposizione dei lavoratori alle fibre di amianto (0,1 fibra/cm<sup>3</sup> di aria ogni 8 ore).

L'amianto può e deve essere bonificato ed esistono diverse tecniche per la sua messa in sicurezza:



1. Rimozione e smaltimento



2. Tecnica della glove-bag



3. Incapsulamento



4. Confinamento